

UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud
Pública e Inmunología y Microbiología Médica**



TESIS DOCTORAL

TITULO

VALORACION DE LA LINFADENECTOMIA EN ADENOCARCINOMA
GASTRICO SEGÚN EL PROGRAMA MARUYAMA EN UNA SERIE DE
PACIENTES

AUTOR

RAFAEL LOPEZ PARDO

DIRECTOR

PETER VORWALD KÜBORN

CODIRECTORA

M^ª DOLORES MARTIN RIOS



Departamento de Cirugia

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

D. PETER VORWALD KÜBORN PROFESOR ASOCIADO DE CIENCIAS DE LA SALUD UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID Y JEFE DE LA UNIDAD DE CIRUGIA GASTROESOFÁGICA DE LA FUNDACION JIMENEZ DIAZ.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta **D RAFAEL LPOEZ PARDO** sobre el tema “**VALORACION DE LA LINFADENECTOMIA EN ADENOCARCINOMA GASTRICO SEGÚN EL PROGRAMA MARUYAMA EN UNA SERIE DE PACIENTES**” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del Título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid a ocho de mayo de dos mil quince.

Prof. Dr. D. Peter Vorwald Küborn



**Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud
Pública e Inmunología y Microbiología Médica**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS**

PROF. DR. A. GIL DE MIGUEL

D^a M^a DOLORES MARTIN RIOS PROFESORA ASOCIADA DE MEDICINA
PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta **D RAFAEL LOPEZ PARDO** sobre el tema
**“VALORACION DE LA LINFADENECTOMIA EN ADENOCARCINOMA
GASTRICO SEGÚN EL PROGRAMA MARUYAMA EN UNA SERIE DE
PACIENTES”** ha sido realizada bajo mi codirección, siendo expresión de la capacidad
técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor
del Título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid a
ocho de mayo de dos mil quince.

Prof. Dra. D^a. M^a Dolores Martin Rios

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Peter Wolfgang Vorwald, por su magnífica capacidad de orientación y trabajo de los que sigo aprendiendo. Gracias por compartir conmigo tu amistad, tu pasión por la cirugía y tus enseñanzas, que aumentan mi ilusión todos los días.

A la Dra. María Dolores Martín Ríos, por su pasión por el trabajo bien hecho, sus constantes ánimos y su increíble paciencia. Es un honor conocerla y trabajar con ella. Gracias por enseñarme tanto, con tanta alegría y dedicación.

Al Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital de Alorcón por permitirme estudiar a sus pacientes con todas las facilidades.

A los cirujanos del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital de Toledo, por compartir la carga de trabajo que supone que un compañero dedique tiempo a realizar una tesis.

Al Dr. Miguel Ángel Morlán López por creer en mí y en mi trabajo.

Al Dr. Flavio Bolaño de la Hoz, por sus ánimos y meter en mi cabeza que había que hacer la tesis.

A mis amigos Antonio, Cristina, Pepe, Paloma, Carmen y Olivia que siempre estáis ahí “dándolo todo” compartiendo vuestra alegría y confianza conmigo.

A mis padres y hermanos por enseñarme a ser mejor persona cada día y estar siempre que los necesito.

A mis hijos Jorge y Sara por su alegría incondicional y su amor hacía mi. Gracias por recordarme qué es lo importante.

A Angélica. Necesitaría muchas tesis para decir todo lo que me das. Nada de lo que hago sería posible sin tu apoyo, tu sensatez y tu cariño.

Alrededor de un millón de casos de cáncer gástrico se diagnosticaron en el 2012, con un 70 % de casos en países en vías de desarrollo. El pilar de la curación sigue siendo el tratamiento quirúrgico existiendo un esfuerzo global para su simplificación y estandarización.

“Se debe hacer todo tan sencillo como sea posible, pero no más sencillo.”

Albert Einstein

“Llegar juntos es el principio. Mantenerse juntos es el progreso. Trabajar juntos es el éxito.”

Henry Ford

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD CÁNCER GÁSTRICO	3
2. TENDENCIAS DEMOGRÁFICAS.....	3
2.1. Distribución geográfica	3
2.2. Sexo, edad y raza	4
3. DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS	5
4. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO.....	5
4.1. Cáncer gástrico familiar	5
4.2. Alteraciones genéticas.....	6
4.3. Precursores del cáncer gástrico	6
4.4. Displasia	6
4.5. Factores ambientales.....	7
4.6. Helicobacter pylori (H.P.).....	7
5. HISTOLOGIA CÁNCER GÁSTRICO	8
6. ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO	10
6.1. UICC (TNM)	10
6.1.1. TNM 7ª EDICIÓN (2009)	11
6.1.2. NOVEDADES DE LA 7ª EDICIÓN (2009).....	13
6.2. ESTADIAJE DE LA JAPANESE GASTRIC CÁNCER ASSOCIATION (JGCA).....	14
6.2.1. PRINCIPIOS GENERALES.....	15
6.2.2. REGISTRO DE LOS HALLAZGOS	15
6.2.2.1. Número de lesiones	15
6.2.2.2. Localización tumoral: tercio superior (u), medio (m) e inferior (l) del estómago	15
6.2.2.3. Tipo macroscópico.....	15
6.2.2.4. Grado de invasión del tumor que se registra con t	16
6.2.2.5. Metástasis linfáticas	16
6.2.2.6. Metástasis hepáticas (H).....	18
6.2.2.7. Metástasis peritoneales (P)	18
6.2.2.8. Citología peritoneal (CY).....	18
6.2.2.9. Otras metástasis (M)	18
6.2.2.10. Estadío tumoral	18
6.2.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	18
6.2.3.1. Abordaje quirúrgico	18

6.2.3.2. Procedimiento	19
6.2.3.3. Resección combinada	19
6.2.3.4. Márgenes quirúrgicos	19
6.2.3.5. Disección linfática	19
6.2.3.6. Potencial curativo de la resección (r)	20
6.2.4. ESTUDIO PATOLÓGICO	21
6.2.4.1. Tipo	21
6.2.4.2. Relación estromal	21
6.2.4.3. Patrón infiltrativo del tejido circundante	21
6.2.4.4. Invasión linfática	21
6.2.4.5. Invasión venosa	21
6.2.5. INFORMACIÓN ADICIONAL.....	21
6.3. Diferencias entre TNM y Clasificación Japonesa (JGCA)	21
7. DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO	22
8. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER GÁSTRICO OPERABLE.....	24
8.1. Afectación ganglionar	24
8.1.1. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA AFECTACIÓN GANGLIONAR.....	25
8.1.2. DIFERENCIAS DE PRONÓSTICO ENTRE CASOS SIN AFECTACIÓN GANGLIONAR (PN0) Y CON AFECTACIÓN GANGLIONAR (PN+).....	26
8.1.3. DIFERENCIAS DE PRONÓSTICO EN PACIENTES CON AFECTACIÓN GANGLIONAR (PN+) SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS POSITIVOS	26
8.2. Estadío tumoral UICC/AJCC.....	27
8.3. Grado diferenciación tumoral.....	28
8.4. Tamaño tumoral	28
8.5. Localización tumoral	29
8.6. Invasión linfática y vascular	29
8.7. Sexo y edad	29
8.8. Tipo de gastrectomía	30
8.9. Patrones de recurrencia.....	30
8.10. Modelos de predicción de supervivencia	30
9. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCAL	31
9.1. Resección endoscópica en cáncer gástrico precoz (EGC)	32
9.1.1. EMR (RESECCIÓN MUCOSA ENDOSCÓPICA)	32
9.1.2. ESD (DISECCIÓN ENDOSCÓPICA SUBMUCOSA).....	33
9.2. Cirugía mínimamente invasiva (CMI) en cáncer gástrico (LAPAROSCOPIA)	34
9.2.1. TÉCNICAS LAPAROSCÓPICAS	34
9.2.2. RESULTADOS PRECOCES EN LAPAROSCOPIA	34
9.2.3. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.....	35

9.2.4. GASTRECTOMIA LAPAROSCÓPICA TUMORES PROXIMALES	35
9.2.5. CONCLUSIÓN EN CMI	35
9.3. Gastrectomía convencional abierta.....	35
9.3.1. MÁRGENES QUIRÚRGICOS	35
9.3.2. EXTENSIÓN DE LA RESECCIÓN	36
9.3.3. DEFINICIÓN DE RESECCIÓN CURATIVA: CRITERIOS DE CIRUGÍA RADICAL	37
9.3.4. EXTENSIÓN DE LA GASTRECTOMÍA	38
9.3.4.1. Tumores de tercio proximal y tercio medio	39
9.3.4.2. Tumores de tercio distal	40
9.3.4.3. Adenocarcinomas de la unión esofagogástrica	40
9.3.4.4. Resecciones multiorgánicas.....	43
9.5. Linfadenectomía en el cáncer gástrico	44
9.5.1. DEFINICIÓN. TIPOS DE LINFADENECTOMIA	44
9.5.1.1. Modificaciones en la última clasificación Japonesa 2010.....	45
9.5.2. LINFADENECTOMÍA: EXPERIENCIA JAPONESA	46
9.5.3. LINFADENECTOMÍA: EXPERIENCIA EN OCCIDENTE	47
9.5.3.1. Ensayos multicentricos randomizados	47
9.5.3.2. Ensayos no randomizados	50
9.5.3.3. Revisión COCHRANE	50
9.5.4. ARGUMENTOS QUE APOYAN LA LINFADENECTOMÍA RADICAL D2	51
9.5.5. LINFADENECTOMIA AMPLIADAS D3 Y D4 (SUPEREXTENSA/GANGLIOS PARAAORTICOS).....	52
9.6. Terapia multimodal en cáncer gástrico resecable	54
9.6.1. QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA	54
9.6.2. QUIMIORADIOTERAPIA POSTOPERATORIA.....	55
9.6.3. NEOADYUVANCIA.....	55
10. PROGRAMA MARUYAMA	56
10.1. Concepto y diseño	56
10.2. Validez: falsos negativos y valor predictivo negativo	58
10.3. Aplicación clínica: indice de maruyama.....	59

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....65

1. HIPÓTESIS	67
2. OBJETIVOS	67
2.1. Objetivo Principal.....	67
2.2. Objetivos específicos	67

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....71

1. DISEÑO DEL ESTUDIO	73
2. PERIODO DE ESTUDIO	73
3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	73
3.1. Criterios de inclusión	73
3.2 Criterios de exclusión.....	73
4. MUESTRA.....	74
4.1. Tamaño muestral.....	74
4.2. Método de muestreo.....	74
5. VARIABLES DE ESTUDIO.....	74
5.1 Variables dependientes	74
5.1.1. MORTALIDAD	74
5.1.2. RECIDIVA	75
5.2. Variables independientes	75
5.2.1. ÍNDICE DE MARUYAMA	75
5.3. Covariables.....	75
5.3.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS	75
5.3.2. VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS	76
5.3.2.1. Macroscópicas	76
5.3.2.2. Microcópicas.....	77
5.3.2.3. Estadificación Anatomopatológica. TNM.....	78
5.3.3. VARIABLES QUIRÚRGICAS	79
5.3.4. VARIABLES DE SEGUIMIENTO.....	83
5.3.5. VARIABLES DEL PROGRAMA MARUYAMA	83
6. FUENTE Y RECOGIDA DE DATOS.....	84
7. FASES DEL ESTUDIO.....	84
7.1. Diagnóstico preoperatorio.....	84
7.1.1. HISTORIA CLÍNICA.....	84
7.1.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	84
7.2. Intervención y curso postoperatorio	85
7.2.1. PREPARACIÓN PREOPERATORIA	85
7.2.2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	85

7.2.3. CUIDADOS POSTOPERATORIOS.....	86
7.3. Estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas.....	86
7.4. Seguimiento y control en consulta	86
7.5. Datos de Supervivencia.....	87
7.6. Aplicación del Programa Maruyama (Winestimate).....	87
7.6.1. CONCEPTO.....	87
7.6.2. MANEJO DEL PROGRAMA	88
7.6.2.1. Introducción de datos.....	88
7.6.2.2. Interpretación de resultados	96
7.6.3. APLICACIÓN CLÍNICA	101
8. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD.....	103

IV. RESULTADOS..... 107

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE NUESTRA SERIE	109
1.1. Datos socio-demográficos.....	109
1.2. Datos anatomopatológicos	109
1.2.1. DATOS MACROSCÓPICOS.....	109
1.2.1.1. Localización.....	109
1.2.1.2. Tipo endoscópico.....	110
1.2.2. DATOS MICROSCÓPICOS	110
1.2.2.1. Laurèn	110
1.2.2.2. Grading	111
1.2.2.3. Tipo histológico.....	111
1.3. Clasificación TNM.....	112
1.3.1. CLASIFICACIÓN TNM	112
1.3.1.2. Clasificación por estadíos	113
1.4. Datos quirúrgicos	114
1.4.1. TÉCNICA GENERAL.....	114
1.4.2. LINFADENECTOMIA	114
1.4.3. PROCEDIMIENTOS ASOCIADOS.....	116
1.4.4. TAMAÑO Y MARGENES	116
1.4.5. AFECTACIÓN GANGLIONAR.....	117
1.4.6. DETERMINACIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL (R)	117
1.4.7. INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR Y PERINEURAL / MICROSCÓPICA	118
1.4.8. COMPLICACIONES	118

1.5. Datos de tratamiento complementario.....	119
1.5.1. NEOADYUVANCIA.....	119
1.5.2. ADYUVANCIA.....	120
2. PROBABILIDAD DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA EN NUESTRA SERIE ASI COMO LOS PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS CON ELLAS.....	120
2.1. Recidiva.....	120
2.1.1. DESCRIPTIVO.....	120
2.1.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA RECIDIVA.....	121
2.1.3. TIPOS DE RECIDIVA.....	125
2.1.5. COX: UNIVARIADO Y MODELO REGRESIÓN.....	138
2.1.5.1. Análisis univariado.....	138
2.2. Mortalidad y supervivencia.....	143
2.2.1. DESCRIPTIVO.....	143
2.2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD.....	144
2.2.3. TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD. KAPLAN-MEIER.....	148
2.2.4. COX: UNIVARIADO Y MODELO REGRESIÓN.....	156
2.2.4.1. Análisis univariado.....	156
2.2.4.1. Modelo de regresión de Cox.....	162
3. VALORAR LA IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ÍNDICE DE MARUYAMA (IM) DE ENFERMEDAD NO RESECADA.....	162
3.1. Valores del IM en nuestra serie.....	162
3.2. Distribución de pacientes relacionando IM con el tipo de linfadenectomía.....	164
3.3. Cálculo del valor del IM con mejor significado pronóstico.....	164
3.4. Características de los grupos de pacientes definidos por el valor del IM con mejor significado pronóstico.....	165
3.5. Supervivencia y Cox.....	170
3.6. Recidiva y Cox.....	170
3.7. Estudio Multivariante. Índice de Maruyama en relación con la supervivencia.....	171
4. CORRELACIÓN DE LA PREDICCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES ENTRE EL PROGRAMA MARUYAMA Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA DE PACIENTES OPERADOS CON CÁNCER GÁSTRICO...	172
4.1. Estimación de metástasis ganglionares del Programa Maruyama mediante Curva ROC.....	172
4.2. Puntos de corte con mayor capacidad de predicción.....	173
4.3. Valores predictivos del Programa Maruyama en cada estación ganglionar.....	174

V. DISCUSIÓN 179

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	181
1.1. Variables sociodemográficas y comorbilidades.....	181
1.2. Características anatomopatológicas.....	181
1.2.1. MACROSCÓPICAS	181
1.2.2. MICROSCÓPICAS	182
1.3. Clasificación TNM y estadiaje	183
1.4. Procedimientos quirúrgicos	184
1.5. Tratamientos complementarios	189
2. PROBABILIDAD DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA	190
2.1. Recidiva.....	190
2.1.1 DESCRIPTIVO	190
2.1.1.1 Descriptivo.....	190
2.1.1.2. Variables relacionadas con la recidiva y el tipo de recidiva.....	191
2.1.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD O PROBABILIDAD DE NO RECIDIVAR. KAPLAN MEIER	193
2.1.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MODELO DE REGRESIÓN	194
2.2 Mortalidad y supervivencia	195
2.2.1 DESCRIPTIVO Y VARIABLES ASOCIADAS CON LA MORTALIDAD	195
2.2.2 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA. KAPLAN MEIER	200
2.2.3 COX: ANÁLISIS Y MODELO DE REGRESIÓN	202
2.2.3.1 Análisis univariante.....	202
2.2.3.2 Modelo de regresión	206
3. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ÍNDICE DE MARUYAMA (IM) DE ENFERMEDAD NO RESECADA 208	
3.1. Valores del IM en nuestra serie	208
3.2. Distribución de pacientes relacionando IM con el tipo de linfadenectomía.....	210
3.3. Cálculo del valor del IM con mejor significado pronóstico (Índice Pronóstico).....	211
3.4. Características de los grupos de pacientes definidos por el Índice Pronóstico	212
3.5. Análisis Univariado y Multivariante de Supervivencia y Recidiva.....	213
4. ANALIZAR LA CORRELACIÓN DE LA PREDICCIÓN ENTRE EL PROGRAMA MARUYAMA Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA	214
4.1. Estimación de metástasis ganglionares del Programa Maruyama mediante Curva ROC.....	214
4.2. Puntos de corte con mayor capacidad de predicción.....	217
4.3. Valores predictivos del Programa Maruyama en cada estación ganglionar.....	218

VI. CONCLUSIONES	225
1.- Probabilidad de supervivencia y recidiva y principales factores asociados	227
2.- Implicación pronóstica del índice de Maruyama de enfermedad no reseada	227
3.- Correlación de la predicción de metástasis ganglionares entre el programa Maruyama y la anatomía patológica.....	228
VII. BIBLIOGRAFÍA	231

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificaciones histopatológicas para el cáncer gástrico	8
Tabla 2. Clasificación histoclínica de Laurèn	9
Tabla 3. Estadaje de la AJCC (TNM)	12
Tabla 4. Equivalencia TNM 7ª edición y TNM 6ª edición	14
Tabla 5. Grupos ganglionares dependientes de la localización tumoral según la Clasificación Japonesa 2ª Edición.....	19
Tabla 6. Grupos ganglionares para D1, D2 en función del tipo de Gastrectomía según la Clasificación Japonesa 2010.....	20
Tabla 7. Recomendaciones de la Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines.....	20
Tabla 8. Linfadenectomía. Japanese Classification for Gastric carcinoma (JCGC)	45
Tabla 9. Linfadenectomía en función del tipo de Gastrectomía según las Guidelines de la Japanese Gastric Cancer Association 2010	45
Tabla 10. Estudios europeos comparando linfadenectomía D1 y D2.....	51
Tabla 11. Estadificación anatomopatológica 6ª y 7ª edición de la TNM.....	78
Tabla 12. Elección del tipo de gastrectomía en función de la localización tumoral.....	86
Tabla 13. Esquema de seguimiento de los pacientes en consultas externas	87
Tabla 14. Profundidad de invasión en el Programa Winestimate. Equivalencia en castellano	92
Tabla 15. Localización del tumor en el Programa Winestimate. Equivalencia en castellano.....	94
Tabla 16. Posición del tumor. Equivalencia en castellano	95
Tabla 17. Anexo informativo Programa Winestimate. Tipo histológico.....	96
Tabla 18. Probabilidad de afectación metastásica en diferentes colores en el Programa Winestimate...97	
Tabla 19. Datos de grupos de pacientes en el Programa Winestimate. Equivalencia en castellano.....	98
Tabla 20. Causas de mortalidad en el Programa Winestimate. Equivalencias en castellano.....	100
Tabla 21. Comorbilidades en nuestra serie	108
Tabla 22. Localización tumoral en nuestra serie	109
Tabla 23. Tipos macroscópicos endoscópicos según clasificación de Borrmann en nuestra serie	109
Tabla 24. Tipos histológicos según clasificación de Laurèn en nuestra serie.....	110
Tabla 25. Grados de diferenciación histológica en nuestra serie	110
Tabla 26. Tipos histológicos según la clasificación de la OMS en nuestra serie.....	110
Tabla 27. Categorías de penetración tumoral (pT) 6ª y 7ª ed. TNM en nuestra serie.....	111
Tabla 28. Categorías de afectación ganglionar metastásica (pN) 6ª y 7ª ed. TNM en nuestra serie.....	111
Tabla 29. Estadíos tumorales 6ª y 7ª ed. TNM en nuestra serie	112
Tabla 30. Tipos de Linfadenectomía según extensión en nuestra serie.....	113
Tabla 31. Tipo de linfadenectomía en función de la penetración tumoral (pT) en nuestra serie	114
Tabla 32. Tipo de linfadenectomía en pacientes > pT2 según criterio del Cirujano y criterio numérico.....	114
Tabla 33. Tipo de linfadenectomía en función de la afectación ganglionar (pN).....	114
Tabla 34. Tipo de linfadenectomía en función del número de ganglios obtenidos	115
Tabla 35. Procedimientos asociados a gastrectomía en nuestra serie	115
Tabla 36. Diámetro tumoral y márgenes de resección	115
Tabla 37. Ganglios obtenidos y metastásicos	116
Tabla 38. Determinación de tumor residual microscópico (R1)	116
Tabla 39. Tipo de infiltración microscópica	117
Tabla 40. Complicaciones quirúrgicas en nuestra serie.....	118
Tabla 41. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante en nuestra serie.....	118

Tabla 42. Respuesta clínico-radiológica a quimioterapia neoadyuvante en nuestra serie	119
Tabla 43. Esquemas de terapia adyuvante	119
Tabla 44. Tipo de recidiva tumoral	120
Tabla 45. Comorbilidad según ocurrencia de recidiva en nuestra serie	121
Tabla 46. Técnica quirúrgica en relación a la ocurrencia de recidiva en nuestra serie	121
Tabla 47. Categorías TNM (7ª Ed.) en relación a la ocurrencia de recidiva en nuestra serie	122
Tabla 48. Enfermedad residual en relación con la ocurrencia de recidiva en nuestra serie	122
Tabla 49. Variables anatomopatológicas en relación a la ocurrencia de recidiva en nuestra serie	123
Tabla 50. Tratamientos complementarios en relación con la ocurrencia de recidiva en nuestra serie	124
Tabla 51. Variables cuantitativas en relación con la ocurrencia de recidiva en nuestra serie	124
Tabla 52. Variables quirúrgicas en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie	125
Tabla 53. Categorías TNM (7ª Ed) en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie	126
Tabla 54. Enfermedad residual en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie	126
Tabla 55. Variables anatomopatológicas en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie	127
Tabla 56. Tratamientos complementarios en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie	128
Tabla 57. Variables cuantitativas en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie	128
Tabla 58. Supervivencia libre de enfermedad en relación al sexo	129
Tabla 59. Supervivencia libre de enfermedad en relación a comorbilidades	130
Tabla 60. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la técnica quirúrgica	130
Tabla 61. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y Estadío (TNM 7 ed)	131
Tabla 62. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la enfermedad residual (UICCR) y enfermedad residual microscópica (R1)	133
Tabla 63. Supervivencia libre de enfermedad en relación a variables anatomopatológicas Tipo Histológico	134
Tabla 64. Análisis univariante de variables sociodemográficas y comorbilidades en relación con la recidiva	137
Tabla 65. Análisis univariado de variables de técnica quirúrgica en relación con la recidiva	138
Tabla 66. Análisis univariante de variables pT, pN, Estadío y Enfermedad residual (UICCR) en relación con la recidiva	139
Tabla 67. Análisis univariante de variables anatomopatológicas en relación con la recidiva	140
Tabla 68. Análisis univariante de tratamientos complementarios en relación con la recidiva	141
Tabla 69. Variables cuantitativas en relación con la recidiva	141
Tabla 70. Variables asociadas a mayor riesgo de recidiva en nuestra serie	141
Tabla 71. Estudio multivariante en relación con la recidiva tumoral	142
Tabla 72. Estado final de pacientes en relación con la Supervivencia	142
Tabla 73. Comorbilidades en relación a fallecimiento por causa tumoral	144
Tabla 74. Técnica quirúrgica en relación a la mortalidad por causa tumoral	144
Tabla 75. TNM (7ª Ed.) en relación con la mortalidad por causa tumoral	145
Tabla 76. Enfermedad residual en relación con la mortalidad por causa tumoral	145
Tabla 77. Variables anatomopatológicas en relación a la mortalidad por causa tumoral	146
Tabla 78. Tratamientos complementarios en relación con la mortalidad por causa tumoral	146
Tabla 79. Variables cuantitativas en relación con la mortalidad por causa tumoral	147
Tabla 80. Supervivencia específica en relación al sexo	147
Tabla 81. Supervivencia específica en relación a comorbilidades	148

Tabla 82. Supervivencia específica en relación a la técnica quirúrgica	149
Tabla 83. Supervivencia específica en relación a la penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y Estadío (TNM 7 ed).....	150
Tabla 84. Probabilidad de Supervivencia en relación a la enfermedad residual (UICCR).....	152
Tabla 85. Supervivencia específica en relación a las variables anatomopatológicas	153
Tabla 86. Supervivencia específica en relación a los tratamientos complementarios	155
Tabla 87. Análisis univariante de variables sociodemográficas y comorbilidades en relación con fallecimiento por tumor.....	156
Tabla 88. Análisis univariado de variables de técnica quirúrgica en relación con fallecimiento por tumor	157
Tabla 89. Análisis univariante de variables pT, pN, Estadío y Enfermedad residual (UICCR) en relación con fallecimiento por tumor	158
Tabla 90. Análisis univariante de variables anatomopatológicas en relación con fallecimiento por tumor	159
Tabla 91. Análisis univariante de tratamientos complementarios en relación con fallecimiento por tumor	160
Tabla 92. Analisis univariante de variables cuantitativas en relación con fallecimiento por tumor	160
Tabla 93. Variables asociadas a mayor riesgo de fallecimiento por tumor en nuestra serie	160
Tabla 94. Estudio multivariante en relación con fallecimiento por causa tumoral	161
Tabla 95. Distribución de medianas del Índice de Maruyama en nuestra serie.....	162
Tabla 96. Distribución de Índice de Maruyama en relación con el tipo de Linfadenectomía.....	163
Tabla 97. Variables de sexo y comorbilidades en relación al índice pronóstico.....	165
Tabla 98. Técnica quirúrgica en relación al índice pronóstico.....	165
Tabla 99. Estadío en relación con el índice pronóstico.....	166
Tabla 100. UICCR en relación al índice pronóstico	166
Tabla 101. Variables anatomopatológicas en relación con el índice pronóstico.....	167
Tabla 102. Tratamientos complementarios en relación con el índice pronóstico.....	168
Tabla 103. Variables cuantitativas en relación con el índice pronóstico	168
Tabla 104. Variables con significación estadística en relación con el índice pronóstico en nuestra serie	168
Tabla 105. Estudio multivariante. Índice Maruyama en relación con la supervivencia.....	170
Tabla 106. Areas bajo la curva ROC para la estimación de metástasis ganglionares del programa Maruyama en cada una de las 12 estaciones ganglionares en 130 pacientes	171
Tabla 107. Valores de sensibilidad / especificidad para diferentes puntos de corte de porcentaje de afectación metastásica en las estaciones del primer nivel ganglionar	172
Tabla 108. Valores de sensibilidad / especificidad para diferentes puntos de corte de porcentaje de afectación metastásica en las estaciones del segundo nivel ganglionar	173
Tabla 109. Valores predictivos del Programa Maruyama del primer nivel ganglionar en nuestra serie	174
Tabla 110. Valores predictivos del Programa Maruyama del segundo nivel ganglionar en nuestra serie	174
Tabla 111. Valores predictivos del Programa Maruyama en nuestra serie.....	175
Tabla 112. Comparativa de comorbilidades entre nuestra serie y el INE.....	181
Tabla 113. Comparativa de Localización tumoral entre nuestra serie y otras	182
Tabla 114. Clasificación de Borrmann en nuestra serie y otras.....	182
Tabla 115. Clasificación de Lauren en nuestra serie y otras	183

Tabla 116. Clasificación de Broders en nuestra serie y otras	183
Tabla 117. Comparativa de tipos de gastrectomía entre nuestra serie y otras.....	184
Tabla 118. Tipos de linfadenectomía en nuestra serie y otras	186
Tabla 119. Enfermedad residual microscópica (R1) en márgenes de resección en nuestra serie y otras	188
Tabla 120. Morbilidad y mortalidad quirúrgicas en nuestra serie y otras.....	188
Tabla 121. Dehiscencias de anastomosis esófago / gastro entéricas en nuestra serie y otras	189
Tabla 122. Tipo de recidiva en nuestra serie y otras	191
Tabla 123. Supervivencia en nuestra serie y otras	196
Tabla 124. Factores pronósticos independientes. Resultados del Grupo Alemán de Estudio del Cáncer Gástrico y revisión de la literatura	207
Tabla 125. Mediana del IM, Ausencia de metástasis ganglionares (pN0) y tipo de linfadenectomía en nuestra serie y otras	209
Tabla 126. Características anatomopatológicas en nuestra serie y otras	215
Tabla 127. Prevalencia de metástasis en cada estación ganglionar en nuestra serie y otras	216
Tabla 128. Frecuencia de disección de cada estación ganglionar en nuestra serie y otras.....	216
Tabla 129. Falsos negativos y VPN del Programa Maruyama en nuestra serie y otras	219
Tabla 130. Exactitud en la predicción de metástasis por niveles ganglionares en nuestra serie y otras	220

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estaciones ganglionares perigástricas	17
Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el cáncer gástrico	24
Figura 3. Gastric cancer survival by AJCC stage.	27
Figura 4. Gastrectomía subtotal.....	40
Figura 5. Gastrectomía total	40
Figura 6. Clasificación de Siewert para tumores de la unión esófago-gástrica	41
Figura 7. Grupos ganglionares según la Japanese Gastric Cancer Research Society 1998	57
Figura 8. Supervivencia específica para Índice de Maruyama <5 y > 5.....	60
Figura 9. Peeters. Supervivencia específica en función de intervalos de Índice de Maruyama.	61
Figura 10 .Anastomosis esofagoyeyunal mecánica	81
Figura 11 .Linfadenectomía a. hepática: grupo 8ª (anterior) y 8p (posterior).....	82
Figura 12. Linfadenectomía tronco celiaco (grupo 9) y ligamento hepatoduodenal (grupo 12).....	82
Figura 13. Introducción de datos socio demográficos en el Programa Winestimate	89
Figura 14. Anexo informativo Programa Winestimate. Datos de filiación	89
Figura 15. Introducción del dato: Tipo de tumor en el Programa Winestimate.....	90
Figura 16. Clasificación para el cáncer precoz y avanzado en el Programa Winestimate	90
Figura 17. Introducción del dato: Tipo de tumor en el Programa Winestimate.....	91
Figura 18. Grados de invasión tumoral en el Programa Winestimate	91
Figura 19. Introducción del dato: Diámetro tumoral en el Programa Winestimate.....	92
Figura 20. Introducción del dato: Localización del tumor en el Programa Winestimate	93
Figura 21. Localización del tumor en el Programa Winestimate	93
Figura 22. Introducción del dato: Posición del tumor en el Programa Winestimate	94
Figura 23. Posición del tumor en el Programa Winestimate	95
Figura 24. Introducción del dato: tipo histológico en el Programa Winestimate.....	96
Figura 25. Introducción de datos del ejemplo en el Programa Winestimate	97
Figura 26. Ejemplo. Afectación ganglionar estimada preoperatoria.....	98
Figura 27. Ejemplo: Resultados del Programa Winestimate para el grupo seleccionado.....	99
Figura 28. Ejemplo: Resultados de afectación metastásica por grupos ganglionares.....	99
Figura 29. Ejemplo: Causas de mortalidad en el Programa Winestimate.....	100
Figura 30. Ejemplo 1 de cálculo de probabilidad de afectación metastásica ganglionar e IM en el Programa Winestimate	101
Figura 31. Ejemplo 2 de cálculo de probabilidad de afectación metastásica ganglionar e IM en el Programa Winestimate	102
Figura 32. Ejemplo 3 de cálculo de probabilidad de afectación metastásica ganglionar e IM en el Programa Winestimate	102
Figura 33. Distribución de pacientes por estadios según la 6ª y 7ª edición TNM.....	113
Figura 34. Media de edad según ocurrencia de recidiva	121
Figura 35. Distribución de los tipos de recidiva según sexo.....	125

Figura 36. Media de edad en relación con el tipo de recidiva	126
Figura 37. Supervivencia libre de enfermedad en nuestra serie.....	130
Figura 38. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la penetración tumoral (pT).....	133
Figura 39. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la afectación ganglionar (pN).....	133
Figura 40. Supervivencia libre de enfermedad en relación al estadio TNM	134
Figura 41. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la enfermedad residual (UICCR).....	135
Figura 42. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la localización tumoral.....	136
Figura 43. Supervivencia libre de enfermedad en relación al cáncer precoz y al tipo macroscópico según Borrmann.....	137
Figura 44. Supervivencia libre de enfermedad en relación con la infiltración vascular.....	137
Figura 45. Media de edad en pacientes vivos / fallecidos.....	144
Figura 46. Supervivencia específica en nuestra serie	149
Figura 47. Supervivencia específica en relación a la penetración tumoral (pT).....	151
Figura 49. Supervivencia específica en relación al estadio TNM 7ª ed.	152
Figura 50. Supervivencia específica en relación a la enfermedad residual (UICCR)	153
Figura 51. Supervivencia específica en relación con la Localización tumoral	155
Figura 52. Supervivencia específica en relación con el cáncer precoz y al tipo macroscópico según Borrmann.....	155
Figura 53. Supervivencia específica en relación con la infiltración vascular	156
Figura 54. Curva ROC para valorar la capacidad pronóstica de enfermedad metastásica del Índice de Maruyama.....	164
Figura 55. Media de edad en relación al índice pronóstico	165
Figura 56. Índice pronóstico en relación a supervivencia.....	170
Figura 57. Índice pronóstico en relación a supervivencia libre de enfermedad	171

ABREVIATURAS

ACVA:	Accidente Cerebro Vascular Agudo
AJCC:	American Joint Comitee on Cáncer (Comité Americano para el Cáncer)
CGHD:	Cáncer gástrico hereditario difuso
CMI:	Cirugia minimamente invasiva
ECG:	Early Gastric Cancer (Cáncer Gastrico Precoz)
ECF:	Epirubicina, Cisplatino, 5 Fluoracilo
EMR:	Endoscopic Mucosal Dissection (Dissección Mucosa Endoscópica)
ESD:	Endoscopic Submucosal Dissection (Dissección Endoscópica Submucosa)
HP:	Helicobacter pylori
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva ACVA (accidente cerebro vascular agudo)
IM:	Indice de Maruyama
JGCA:	Japanese Gastric Cáncer Association (Asociación Japonesa del Cáncer Gástrico)
JCOG:	Japan Clinical Oncology Group (Grupo Japonés de Oncología Clínica)
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAND:	Para aortic Node Dissection (Linfadenectomía Paraaórtica)
TNM:	Tumour – Node – Metastasis
UEG:	Unión esófago-gástrica
UICC:	Union Internacional Contre le Cáncer

RESUMEN

TÍTULO: VALORACIÓN DE LA LINFADENECTOMÍA EN ADENOCARCINOMA GÁSTRICO SEGÚN EL PROGRAMA MARUYAMA EN UNA SERIE DE PACIENTES

INTRODUCCIÓN

La afectación metastásica de los ganglios linfáticos se considera el factor predictivo independiente más importante para la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma gástrico sometidos a cirugía con resección curativa.

El programa Maruyama consiste en una aplicación informática en la que a partir de datos referentes al paciente y características del tumor, establece una predicción de afectación metastásica de los diferentes grupos ganglionares que rodean al estómago, así como la supervivencia esperada y posible tipo de recidiva.

A partir de la aplicación de este programa se define el Índice de Maruyama (IM) sobre enfermedad no reseçada como la suma de los porcentajes de los grupos ganglionares no reseçados, demostrando valor pronóstico de forma independiente.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis fueron valorar la implicación pronóstica del IM de enfermedad no reseçada, describir la probabilidad de supervivencia y recidiva así como los principales factores relacionados con las mismas y analizar la correlación de la predicción de metástasis ganglionares entre el programa Maruyama y la anatomía patológica de los pacientes operados con cáncer gástrico.

MATERIAL Y METODOS

Estudio prospectivo de cohortes en pacientes intervenidos por adenocarcinoma gástrico en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) durante el periodo comprendido desde 1 Abril 1998 hasta el 31 Marzo 2008. Los pacientes no presentaban enfermedad metastásica (M0), fueron intervenidos con intención radical (R0, R1) y se realizó un seguimiento mínimo de 5 años.

Se recogieron variables epidemiológicas, anatomopatológicas y clínicas y los datos se obtuvieron de la Historia Clínica Electrónica, introduciéndose en una base de datos diseñada para tal fin. A su vez, la estimación del índice de Maruyama y la predicción de afectación metastásica ganglionar se obtuvieron a partir del programa de Maruyama (programa WinEstimate v. 2.5. Windows versión CD- ROM).

Se realizó análisis descriptivo así como análisis del periodo libre de enfermedad y la supervivencia mediante el método de Kaplan Meier. Se estudió la influencia de las diferentes covariables en la ocurrencia del evento de estudio, ajustando en un modelo de regresión Cox. El nivel de significación de los contrastes fue de 0,05. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS Windows versión 15.0.

RESULTADOS

Se estudiaron 130 pacientes intervenidos por adenocarcinoma gástrico en el HUFA. Los pacientes presentaron predominantemente tumores localizados a nivel medio y proximal (52%) y localmente avanzados (88%). Se realizaron 60% de linfadenectomías D2 y 80% de linfadenectomías radicales de acuerdo al criterio de Siewert (> 25 adenopatías obtenidas), siendo la media de adenopatías obtenidas por paciente de 27, con una media de 6 adenopatías metastásicas.

La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica fueron del 50% y 44% respectivamente a los 5 años de seguimiento, siendo los factores asociados a ambas de forma independiente, la categoría ganglionar pN a partir de tres adenopatías metastásicas (\geq pN2) y la penetración tumoral pT a partir de afectación subserosa (\geq pT3).

La media del IM en nuestra serie fue de 10, resultando un IM de 5 como mejor valor pronóstico (S: 74,7%, E: 45,7% y área bajo la curva: 65%). Observamos como la linfadenectomía D2 fue la más frecuente en los pacientes con IM <5, si bien 12,5 % de las D0 / D1 también presentaron un IM < 5. En el análisis univariado los pacientes con un IM <5 se asociaron a una mejor supervivencia de forma significativa (p: 0,05, HR: 1,828, IC 0,996 – 3,354) y menos recidiva (p: 0,029, HR: 1,970, IC 1,072 – 3,621).

El programa Maruyama demostró una tasa de falsos negativos de 17% en nuestra serie, a expensas de las estaciones ganglionares paracardiales (grupos 1 y 2), curvatura mayor gástrica (grupo 4) y suprapilórica (grupo 5), un Valor predictivo positivo (VPP) en ambos niveles ganglionares de 37% y 21,8% respectivamente y un Valor predictivo negativo (VPN) de 85,9% y 89,1%.

CONCLUSIONES

La correlación entre los resultados anatomopatológicos y la predicción de metástasis ganglionares del programa Maruyama permitiría limitar la linfadenectomía no incluyendo los grupos ganglionares con baja probabilidad de afectación metastásica.

Podemos considerar el índice pronóstico de 5 como un instrumento útil para valorar la radicalidad de la linfadenectomía en adenocarcinoma gástrico, planteándolo de forma preoperatoria o como revisión de resultados. Dado que actualmente la linfadenectomía estándar incluye las 12 estaciones ganglionares, la aplicación de este programa sería recomendable cuando se realiza una linfadenectomía inferior a D2 en tumores localmente avanzados ó no sea recomendable en pacientes de alto riesgo.

I. INTRODUCCIÓN

1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD CÁNCER GÁSTRICO

Aunque los estudios epidemiológicos demuestran una marcada disminución en la incidencia de cáncer gástrico (CG) en los últimos años, el adenocarcinoma gástrico sigue siendo un problema mayor de salud pública que conlleva un fatal desenlace en muchos casos y con cifras de supervivencia a 5 años menores al 20% en USA y entre el 10-25% en Europa y del 6% el África subsahariana en debido principalmente al diagnóstico tardío de la enfermedad. No obstante, las últimas revisiones en USA sobre supervivencia global a 5 años refieren un 23.6% (1, 2).

Hasta hace poco tiempo, el adenocarcinoma gástrico ocupaba el segundo lugar en incidencia del total de cáncer registrado en el mundo, pero en la actualidad según datos publicados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (GLOBOCAN), con una estimación global de cáncer de 988.000 casos nuevos por año en 2008 (7.8% de los casos nuevos de cáncer), ocupa el cuarto lugar en frecuencia detrás de los cánceres de pulmón, mama, y colon-recto pero constituye el segundo más común como causa de muerte por cáncer después del de pulmón (736.000 muertes al año, 9.7 % del total) (3).

Únicamente en Japón y Korea es donde el cáncer gástrico ocupa el primer lugar en frecuencia entre todos los cánceres diagnosticados con una incidencia de 46.8 y 62.2 /100.000 habitantes para varones y 18,2 y 24.6 /100.000 para mujeres (3, 4). Debido precisamente a la alta incidencia de la enfermedad en estos países, son los únicos en los que la supervivencia es moderadamente buena en comparación con el resto de países con cifras de supervivencia superiores al 50% a 5 años (en parte debido a la detección endoscópica precoz iniciada en la década de los 60, empleo de fluoroscopia en el diagnóstico de lesiones precoces y a la cirugía radical preconizada como tratamiento estándar) (5, 6).

2. TENDENCIAS DEMOGRÁFICAS

2.1. Distribución geográfica

La distribución geográfica mundial de cáncer gástrico se caracteriza por la amplia variedad internacional (determinada para varones) con áreas de riesgo diferenciadas:

1. Áreas de alto riesgo (>20 casos por 100.000 habitantes): son Asia Oriental (China, Japón), Europa del Este, y partes de América Central y del Sur.
2. Áreas de bajo riesgo (<10 por 100.000 habitantes): Sur Asia, Norte y Este de África, América del Norte, y Australia y Nueva Zelanda. Más del 70% de los casos (713.000 casos) se producen en países en desarrollo, y la mitad de los casos mundiales se diagnostican en Asia oriental (principalmente en China) (3).

En Europa según las cifras publicadas en 2008 la incidencia de cáncer gástrico estimada es de 14.5 por 100.000 habitantes/año para varones (y aproximadamente la mitad para mujeres) y del total de 1.7 millones de fallecimientos por cáncer en Europa 116.470 lo serán por cáncer gástrico (supone un 6,8 %) ocupando el cuarto lugar después de pulmón, mama y colorectal. La disminución de las tasas de mortalidad por cáncer de estómago (en hombres y mujeres) en toda Europa, se atribuye generalmente a la mejor conservación de los alimentos, una mejor nutrición y un mejor control de infección por *Helicobacter pylori*. La mayor incidencia y la mortalidad acontece en los países del Este de Europa posiblemente debido a un menor nivel de riqueza, una dieta baja en frutas y hortalizas frescas y mayores tasas de Infección por *H. pylori*.

En España se diagnostican unos 7792 casos anuales según datos aportados por el registro español de cáncer con una incidencia 12,1 casos por 100.000 habitante/año para varones y 5,3 para mujeres. La incidencia en nuestro país se puede considerar media para ambos sexos y su tendencia es a disminuir, aunque esta disminución, que fue muy rápida entre los años 60 y 80, se ha ralentizado desde los 90, sobre todo en las mujeres. La muerte por cáncer gástrico estimada es de 6 por 100.000 habitantes/año para ambos sexos (3, 7).

2.2. Sexo, edad y raza

Edad: el cáncer gástrico de forma global es raro antes de los 40 años, pero a partir de esa edad va en aumento con un pico de incidencia entre los 50 y 70 años (8).

En estados Unidos la mayoría de los pacientes tienen entre 65 y 74 años con una media de edad de 70 años para los varones y 74 para las mujeres en el momento del diagnóstico.

Respecto a la distribución por sexo en todas las poblaciones para las cuales se dispone de datos, la incidencia de cáncer gástrico excluyendo el de localización proximal (cardias) es aproximadamente el doble en varones respecto a mujeres (9, 10).

Para el cáncer gástrico de localización proximal (cardial) la diferencia entre sexos es aún mayor con una frecuencia 5 veces mayor para varones respecto a mujeres (11).

Respecto a la *distribución racial*. La incidencia y la mortalidad por cáncer gástrico (CG) de todas las localizaciones es mayor entre la población negra y poblaciones minoritarias que en la raza blanca, así es 2 veces más frecuente en asiáticos-americanos y en Isleños del Pacífico que en blancos probablemente por la infección crónica por *H. pylori* (9, 10).

Para el cáncer gástrico de localización proximal (cardial) ocurre lo contrario siendo más frecuente en poblaciones blancas y en pacientes con nivel socioeconómico mas alto (1).

3. DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

En la actualidad existe una marcada disminución en la incidencia del CG de localización distal (antral), del tipo histológico intestinal y un aumento del de tipo difuso y localización proximal (cardial o de la unión esofagogástrica) particularmente en países occidentales. La incidencia también varía ampliamente dependiendo de la localización geográfica, raza y estatus socioeconómico. El cáncer gástrico distal predomina en los países asiáticos orientales, países en desarrollo, en la población negra y en los grupos socioeconómicos de nivel bajo mientras que los tumores proximales son más comunes en países desarrollados y en las clases socioeconómicas altas (1).

Esta tendencia al aumento del CG proximal en parte puede deberse a la disminución del distal, sin embargo, también se ha propuesto que el carcinoma proximal (cardial o de la unión esófago gástrica) pueda ser una entidad diferente a los restantes tumores del estómago.

Los tumores proximales comparten características demográficas y patológicas asociadas con el adenocarcinoma de esófago de Barrett y tienen más probabilidades de ocurrir en hombres, similar a la predominancia masculina en la creciente incidencia del carcinoma en el tercio inferior del esófago. Los tumores proximales también difieren de los tumores distales en que no están asociados con una forma grave de la gastritis que se caracteriza por la atrofia y/o metaplasia intestinal. Por otra parte, tienden a ser más agresivos que los derivados de localizaciones más distales. Los factores ambientales o carcinógenos químicos (por ejemplo el tabaco y el alcohol) están más fuertemente asociados con cáncer proximal (cardial o de la unión EG) en comparación con los carcinomas más distales (12).

No está claro el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en tumores proximales. Puede ser un factor de riesgo en tumores proximales de tipo intestinal, aunque su asociación a gastritis atrófica y menor incidencia de enfermedad por reflujo puede ser un factor protector para el cáncer de cardias (13).

En contraste con los países occidentales, en Japón se mantiene como más frecuente el cáncer gástrico de tercio distal aunque con una tendencia al aumento del cáncer de la unión gastroesofágica (UGE) principalmente en varones (14).

4. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

4.1. Cáncer gástrico familiar

La forma hereditaria del CG representa solo el 10-15% del total de los tumores gástricos. El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), la poliposis familiar adenomatosa, el Síndrome de Li-Fraumeni, las mutaciones BRCA 2 están todas asociadas con cáncer gástrico además de con cáncer de colon.

Para los familiares de primer grado de pacientes con CG aumenta 2-3 veces la probabilidad de padecer la enfermedad (referida al CG de localización distal, no para el cáncer de la UEG) y también se ha relacionado historia familiar cáncer de mama con mayor riesgo de CG (15).

4.2. Alteraciones genéticas

Se han identificado numerosas alteraciones genéticas asociadas al cáncer gástrico que incluyen delección, supresión, ampliación, sobreexpresión genética, inestabilidad de los microsatélites y aneuploidia en DNA (16).

El gen CDH1 que codifica la proteína E-caderina es el único gen en el que la presencia de mutaciones se asocia con cáncer gástrico hereditario difuso (CGHD) (17).

Esta mutación esta presente en el 30-50% de las familias norteamericanas con CGHD (18) y se asocia a mayor incidencia de cáncer lobulillar de mama y colorrectal. El riesgo vital de padecer cáncer gástrico difuso es de 80% (19) y el tratamiento en pacientes con la mutación en el gen CDH1 es la gastrectomía total profiláctica.

4.3. Precursores del cáncer gástrico

Las lesiones precancerosas se asocian claramente con el tipo histológico intestinal de Laurèn (endémico) de cáncer gástrico mientras que el tipo difuso (epidémico) no tiene predefinidas claramente lesiones preneoplásicas (etiología genética).

Para el cáncer gástrico del tipo intestinal de Lauren se describe la progresión desde gastritis crónica, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y eventualmente adenocarcinoma (20).

Así está demostrado que la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal, la gastritis atrófica autoinmune del cuerpo, la gastritis del remanente gástrico (a partir de los 15 años de la gastrectomía), los pólipos hiperplásicos o adenomatoso y la úlcera gástrica son condiciones asociadas con aumento del riesgo de cáncer gástrico (21).

4.4. Displasia

Implica un proceso no neoplásico, no invasivo de la mucosa gástrica y se cree constituye el precursor inmediato del cáncer invasor. El término de adenoma se reserva para lesiones circunscritas polipoideas o sesiles mientras que displasia indica una lesión plana y difusa difícilmente distinguible de la mucosa circundante.

Se definen 3 grados de displasia: bajo grado, moderado o alto grado aunque incluso algunos autores solo recomiendan 2 grados: alto y bajo grado (22); la displasia de bajo grado generalmente no progresa o lo hace lentamente y la estrategia optima sería el seguimiento endoscópico con biopsias repetidas. La displasia de alto grado se asocia en más de un 60% con carcinoma concomitante y/o con el desarrollo posterior de un cáncer gástrico en el 25% de los casos en los siguientes 15 meses por lo que la actitud debe ser la resección endoscópica o incluso se puede plantear realizar una gastrectomía (23).

4.5. Factores ambientales

El abuso de alcohol, tabaco, estatus socioeconómico, cirugía gástrica previa por patología benigna, el virus Epstein–Barr, la anemia perniciosa, el grupo sanguíneo A son factores relacionados en mayor o menor medida con la predisposición a padecer CG (24).

La *obesidad* es uno de los principales factores de riesgo para el adenocarcinoma de la UGE en relación probablemente con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (25).

La *dieta* también se ha relacionado con el CG así la ingesta excesiva de alimentos salados, adobados o ahumados (pescado y carne en salazón) y los carbohidratos ricos en residuos no digeribles aumenta significativamente el riesgo de CG mientras que la ingesta de fibra, vegetales frescos y fruta se relaciona de manera inversa con el riesgo de padecerlo (13, 24, 26), también se ha atribuido un efecto protector para la carcinogénesis gástrica a los antioxidantes (Vitamina C y E y betacarotenos) con estudios que corroboran el efecto protector de la ingesta elevada de cítricos para el desarrollo de la enfermedad (hasta en un 28%) (27).

4.6. Helicobacter pylori (H.P.)

De todos los factores etiológicos implicados en la carcinogénesis gástrica el más importante es la dieta y la infección por *Helicobacter pylori*. El *Helicobacter pylori* juega un papel fundamental en la patogénesis del CG y se considera un carcinógeno por la agencia internacional para la investigación del cáncer de la Organización Mundial de la Salud (WHO), aumentando dos veces el riesgo de padecer cáncer gástrico (28).

En el modelo de la carcinogénesis gástrica propuesto por Correa la infección por H.P. desencadena la secuencia progresiva de lesiones gástricas desde la gastritis crónica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente adenocarcinoma gástrico (29).

Las lesiones preneoplásicas asociadas al H.P. son un hecho demostrado para el CG de tipo intestinal pero no para el tipo difuso. El tipo difuso es más probable que sea de etiología genética y el H.P. se limita solo a casos esporádicos (30).

A pesar de la relación de la infección crónica por H.P. con estas lesiones precancerosas la erradicación del H.P. para revertirlas, continúa siendo cuestionable (21).

5. HISTOLOGIA CÁNCER GÁSTRICO

Se han propuesto numerosas clasificaciones histopatológicas para el cáncer gástrico (tabla 1).

La mayoría de los patólogos (según recomienda la sociedad americana de patólogos en 2010) propone para el estudio histológico la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) completado con la información adicional de clasificación de Lauren.

Tabla 1. Clasificaciones histopatológicas para el cáncer gástrico

AUTOR	CARACTERES	SUBTIPOS
Bormann 1926	MACROSCÓPICA (Endoscopia)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tipo I polipoideo</i>: tumor polipodeo bien circunscrito. • <i>Tipo II fungoso</i>: tumor polipodeo con infiltración marcada central • <i>Tipo III ulcerativo</i>: tumor ulcerado con margen infiltrativo • <i>Tipo IV escirro</i>: linitis plastica (31)
OMS 2000	MICROSCÓPICA	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma <i>tipo intestinal</i> • Adenocarcinoma <i>tipo difuso</i> • Adenocarcinoma <i>papilar</i>: lesiones exofíticas con prolongaciones digitiformes • Adenocarcinoma <i>tubular</i>: con estructuras glandulares bien definidas • Adenocarcinoma <i>mucinoso</i> (más de 50% de mucina) • Carcinoma en <i>células en anillo de sello</i> (más del 50% de células anillo de sello) • Carcinoma <i>adenoescomoso</i> • Carcinoma de <i>células escamosas</i> • Carcinoma de <i>células pequeñas</i> • Carcinoma <i>indiferenciado</i> (sin estructuras glandulares). • <i>Otros(32)</i>
Lauren 1965	HISTOCLÍNICA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Intestinal</i> diferenciado con tendencia a formar glándulas. Asociado a atrofia gástrica. • <i>Difuso</i> poca cohesión celular y mal diferenciado (c. anillo sello) • <i>Mixto</i> supone 25% • <i>Inclasificable</i> sin características de los dos en el 16% (33)
Ming 1977	PATRÓN- CRECIMIENTOS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tipo expansivo</i> pronóstico favorable (65% de los casos) • <i>Tipo infiltrativo</i> pronóstico desfavorable (34)
Goseki 1992	DIFERENCIACIÓN TUBULAR MOCO	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Grupo I</i>: buena diferenciación tubular y el citoplasma pobre en moco • <i>Grupo II</i>: buena diferenciación tubular y citoplasma rico en moco • <i>Grupo III</i> pobre diferenciación tubular y citoplasma pobre en moco • <i>Grupo IV</i> diferenciación tubular pobre y citoplasma rico en moco. (35)
Broder 1925	DIFERENCIACIÓN GLANDULAR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>GX: Grado</i> no se puede definir • <i>G1: Grado</i> bien diferenciado • <i>G2: Grado</i> moderadamente diferenciado • <i>G3: Grado</i> pobremente diferenciado. (36)

• Clasificación histoclínica de Lauren

Lauren en 1965 describe una clasificación simple y ampliamente aceptada muy utilizada en la actualidad. Se basa en la histología tumoral caracterizando 2 variedades de adenocarcinoma gástrico con diferente patología, epidemiología, etiología y comportamiento (tabla 2):

- tipo intestinal: cáncer diferenciado con tendencia a formar glándulas.
- tipo difuso: poca cohesión celular y tendencia a reemplazar la mucosa gástrica por células en anillo de sello
- 16% sería imposible clasificarlos. Un 25 % representaría un tipo mixto (33).

Tabla 2. Clasificación histoclínica de Lauren

	INTESTINAL	DIFUSO
HISTOPATOLOGÍA	Es un tumor diferenciado y con tendencia a formar glándulas.	Poco diferenciado. Presenta poca cohesión celular y tiende a reemplazar la mucosa gástrica por células en anillo de sello.
ETIOLOGÍA	Se ha relacionado con factores exógenos (dieta, falta Vitamina C/E e infección por H.P.) que condicionaría la progresión desde gastritis atrófica hasta el cáncer gástrico (37).	Parece tener una fuerte base hereditaria.
EPIDEMIOLOGÍA	Representa la forma endémica de CG. Afecta a pacientes de mayor edad (37)	Más frecuente en áreas de baja prevalencia (epidémico) y carácter hereditario y pacientes jóvenes, asociado a grupo sanguíneo A.
PRONÓSTICO	Los pacientes tienen mejor pronóstico. Menor tendencia a metastatizar.	Peor pronóstico dado que la extensión linfática y las metástasis ocurren más precozmente (38).
FRECUENCIA Y LOCALIZACIÓN	Disminución relativa aunque aun más frecuente. Cierta predilección por fundus y antro (37).	Aumento relativo del tipo difuso. Con frecuencia localizado en la unión esófago-gástrica (UEG) (39).
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	Permite márgenes quirúrgicos de resección más limitados (gastrectomía subtotal) dada la poca frecuencia de infiltración microscópica extensa de la pared gástrica.	Presenta con frecuencia infiltración microscópica más allá del borde microscópico de afectación en la pared gástrica lo que obligaría a un amplio margen de resección (de más de 5-6 cm) y necesita con frecuencia gastrectomía total.

Así, podemos resumir las características de ambos tipos histológicos:

- **INTESTINAL:** endémico, asociado a atrofia gástrica, forma glándulas, incidencia más elevada en varones, extensión vía hematológica y predominio en edad avanzada.
 - **DIFUSO:** Más frecuente en áreas de baja prevalencia y carácter hereditario y pacientes jóvenes, asociado a grupo sanguíneo A, mal diferenciado y más frecuentemente asociado a Ca de células en anillo de sello, similar prevalencia de género, extensión más frecuente linfática
- **Clasificación Japonesa para el cáncer gástrico precoz (EGC)**

La SOCIEDAD JAPONESA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA clasifica el EGC, término originado en Japón, y que se refiere al cáncer gástrico limitado a mucosa y submucosa independientemente del estado ganglionar en 3 tipos principales según el aspecto macroscópico:

- Tipo I-polipoides: el tumor protruye sobre la superficie mucosa mas de 0.5 cm altura.
- Tipo II superficial:

Ila: elevado: Elevación plana del espesor de la mucosa, menor de 0.5 cm altura.

Ilb: plano: mínima o nula elevación de la mucosa.

Ilc: deprimido: superficial y ligeramente deprimido.

- Tipo III: excavado: depresión prominente caracterizada por una excavación aspecto ulcerado (40).

Es una clasificación importante y ampliamente utilizada principalmente en Japón donde la tasa de tumores precoces es la más elevada de todas y permite planear el tratamiento de estos pacientes.

6. ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO

Una estadificación lo más uniforme posible de los pacientes con cáncer gástrico es importante de cara a establecer categorías pronósticas que permitan también protocolos de actuación y mejoras en el tratamiento fundamentalmente en estadios precoces e intermedios.

Hay fundamentalmente 2 sistemas estadificación para el cáncer gástrico.

La de los países occidentales que han desarrollado una clasificación conjunta entre el *American Joint Comitee on Cáncer* (AJCC) y La *Union Internacional contre le cáncer* (UICC) basada en la extensión del tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) que es la más utilizada (194).

La publicada por la *Sociedad Japonesa para la investigacion del cáncer gástrico* (JRSGC) y posteriormente denominada Japanese Gastric Cáncer Association (JGCA) (46).

Ambas clasificaciones modificadas recientemente (2009 TNM y 2010 la de la JGCA) tienen puntos concordantes en sus últimas ediciones fundamentalmente en lo que se refiere a la afectación ganglionar (categoría N).

6.1. UICC (TNM)

En los últimos 23 años ha habido 4 ediciones sucesivas de la TNM.

En el año 1987 se publicó la 4ª edición TNM, posteriormente en 1997 la 5ª edición, en 2002 la 6ª edición que introduce por primera vez en la pN un criterio exclusivamente numérico que no considera la localización ganglionar respecto al tumor primario y en sucesivas ediciones han variado las categorías dentro de la pN y respecto a la pT los cambios han afectado también las distintas categorías. Recientemente en 2009 (aplicable en la práctica clínica desde Enero de 2010) se ha publicado la 7ª Edición (194).

6.1.1. TNM 7ª EDICIÓN (2009)

Acordando a la convención de la AJCC/UICC la designación T se refiere al tumor primario que no ha sido previamente tratado.

La clasificación clínica (cTNM) se lleva a cabo antes del tratamiento del paciente o cuando no es posible la clasificación patológica.

La clasificación patológica del TNM se define por el símbolo “p” y se basa en el examen microscópico siendo necesario la resección del tumor primario o una amplia biopsia para evaluar la categoría “pT”. “pN” implica la extirpación adecuada de los ganglios (por lo menos de 15 ganglios en la pieza quirúrgica) para validar las metástasis linfáticas y “pM” implica el examen microscópico de las lesiones a distancia.

Otros descriptores utilizados por la TNM son:

- El sufijo “m” indica la presencia de múltiples tumores primarios en un único lugar y se registra entre paréntesis: pT (m)NM
- El prefijo “y” indica que la estadificación se ha realizado durante o después de tratamiento multimodal (ej. Neoadyuvancia): ej ypTNM.
- El prefijo “r” indica tumor recurrente estadificado después de un intervalo libre de enfermedad: ej. rTNM
- El prefijo “a” designa que la estadificación se ha determinado por la autopsia: ej. aTNM.

- **Tumor primario (pT)**

pTX: El tumor primario no puede ser valorado.

pT0: No evidencia de tumor primario

pTis: Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de lámina propia.

pT1: El tumor invade la lámina propia, muscularis mucosa o submucosa

pT1a: Invade la lámina propia

pT1b: El tumor invade la submucosa

pT2: El tumor invade la muscularis propia

pT3: El tumor penetra el tejido conectivo subseroso sin invasión del peritoneo visceral ni estructuras adyacentes.

pT4: Tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes:

pT4a: El tumor perfora la serosa

pT4b: El tumor penetra estructuras adyacentes.

- **Ganglios linfáticos regionales (pN)**

pNX: No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales.

pN0: Ausencia de metástasis ganglionares regionales.

- pN1: Metástasis en 1 to 2 ganglios linfáticos regionales.
 pN2: Metástasis en 3 to 6 ganglios linfáticos regionales
 pN3: Metástasis en más de 6 ganglios
 pN3a: Metástasis en 7 - 15 ganglios
 pN3b: Metástasis en 16 ganglios o más.

La designación de N0 debe utilizarse si todos los ganglios examinados son negativos independientemente del número de ganglios extirpados y examinados.

- **Metástasis a distancia (M)**

- M0: Ausencia de metástasis a distancia.
 M1: Metástasis a distancia.

Tabla 3. Estadiaje de la AJCC (TNM)

ESTADIO	T	N	M
Estadio 0	Ti	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
Estadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estadio IIIB	T4b	N0/N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estadio IIIC	T4b	N2/N3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	cualquier T	cualquier N	M1

Este protocolo se aplica para todos los carcinomas que se originan del estómago y que no afectan la unión esofagogástrica (UEG). Los tumores que se originan en el estómago proximal entre 5 cms. de la unión esófago-gástrica y afectan a la misma se estadian como tumores esofágicos lo cual no necesariamente tiene consecuencias terapéuticas.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA (UEG) EN LA 7ª Edición de la TNM

Como novedad la 7ª edición de la TNM clasifica en un apartado distinto a los tumores que se originan en la unión esofagogástrica (UEG) y esto representa un cambio respecto a las previas ediciones y dependiendo de la localización del epicentro tumoral los estadifica como adenocarcinomas gástricos o esofágicos. Así:

- Aquellos tumores cuyo epicentro se encuentra a menos de 5 cms. de la unión esofagogástrica y que se extienden a esófago se clasifican y estadifican de acuerdo con el esquema de tumores esofágicos.
- Aquellos tumores con epicentro en el estomago a más de 5 cms. de la unión esofagogástrica o aquellos alrededor de 5 cms. de la UGE pero sin extensión al esófago distal se estadian utilizando el esquema de cáncer gástrico.

6.1.2. NOVEDADES DE LA 7ª EDICIÓN (2009)

Se han producido una serie de modificaciones en las 3 categorías T (tumor primario), N (número de ganglios afectados) y M (metástasis) y en la definición final de los estadíos.

Comparando con la 6ª edición los cambios son sobre todo para T y N:

- N1: 1-2 ganglios afectados
N2: 3-6 ganglios afectados (en la 6ª edición era N1)
N3a: 7-15 ganglios afectados (en la 6ª edición era N2)
N3b: 16 o más (en la sexta edición era N3)
- T2: muscularis propia
T3: subserosa (en la 6ª edición era T2b)
T4a: perfora la serosa (en la 6ª edición era T3)
T4b: afecta estructuras adyacentes (41)

La categoría pM se define sólo con biopsia positiva de la zona metastásica y por tanto sin confirmación histológica de la metástasis debe definirse como cM1.

Otra novedad de la 7ª edición respecto a la anterior es que contempla la citología de lavado peritoneal (+) como M1 (estadio IV).

La 7ª edición es más precisa en la definición del número de ganglios afectados (con más subdivisiones) respecto a ediciones previas fundamentalmente como indicador pronóstico después de cirugía curativa (42) sobre todo en referencia a tumores menos avanzados N1 (1-2 ganglios) y N2 (3-6 ganglios) y menos impacto para los avanzados con más de 7 ganglios (N3) donde el pronostico sigue siendo malo a pesar de cirugía con intención curativa (tabla 4).

Tabla 4. Equivalencia TNM 7ª edición y TNM 6ª edición

7.ª edición 2009	6.ª edición 2002
T1a Lámina propia	T1
T1b Submucosa	T1
T2 Muscularis mucosa	T2a
T3 Subserosa	T2b
T4a Perforación de la serosa	T3
T4b Invasión estructuras adyacentes	T4
N1 (1-2 ganglios)	N1
N2 (3-6 ganglios)	N1
N3a (7-15 ganglios)	N2
N3b (≥ 16 ganglios)	N3

6.2. ESTADIAJE DE LA JAPANESE GASTRIC CÁNCER ASSOCIATION (JGCA)

La (Japanese Research Society for Gastric cáncer) y posteriormente JGCA (Japanese gastric Cáncer Association): (43) crean una clasificación y guía actuación muy completa con abordaje múltiple del cáncer gástrico.

La primera edición de guía general para el estudio del cáncer gástrico en Japón fue publicada por la sociedad japonesa de investigación del cáncer gástrico (JRSGC) en 1963.

En 1995 se publicó la primera edición inglesa que se basa en la 12ª edición Japonesa (44).

En 1997 la JRSGC se transformó en la Asociación Japonesa de cáncer gástrico (JGCA) y esta nueva asociación ha mantenido su compromiso con el concepto de la Clasificación Japonesa. Esta segunda edición inglesa de 1997 está basada en la 13ª clasificación Japonesa. La finalidad es proporcionar un lenguaje común para la descripción clínica y patológica del cáncer gástrico y así contribuir a la investigación y mejora en el diagnóstico y tratamiento (45).

En 2010 la Japanese Gastric Cáncer Association (JGCA) basándose en la experiencia acumulada durante más de 4 décadas a través de amplios registros nacionales y reuniones bianuales ha elaborado una amplia revisión de la clasificación japonesa (Japanese Classification of gastric cáncer JCGC) de guía de tratamiento (Japanese Gastric cáncer treatment guide JGCTG) importantes modificaciones respecto a las ediciones previas en temas tan relevantes como la definición del tipo de linfadenectomía y la evaluación del grado de afectación ganglionar, que pasa de basarse en la localización de los grupos ganglionares invadidos a hacerlo en el número de ganglios infiltrados y en el tipo de gastrectomía (46).

6.2.1. PRINCIPIOS GENERALES

Los hallazgos se registran en términos de:

- T: Profundidad de la invasión tumoral.
- N: Metástasis linfáticas
- H: Metástasis hepáticas.
- P: Metástasis peritoneales.
- M: Metástasis a distancia

Utilizando 4 categorías de diagnóstico que son clínico, quirúrgico, patológico, y final que se nombran con prefijos:

- “c” para los hallazgos clínicos: datos clínicos, diagnósticos y otros
- “s” para los hallazgos quirúrgicos: hallazgos operatorios
- “p” para los hallazgos patológicos: Examen patológico
- “f” para los hallazgos finales: sumario resumen de los 3 primeros (43).

6.2.2. REGISTRO DE LOS HALLAZGOS

La definición del estado tumoral (T/N/M y estadio) esta basada en la 3ª edición de la Clasificación Japonesa del Carcinoma Gástrico, la cual es idéntica a la presentada en la 7ª edición de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)/ TNM (47).

6.2.2.1. Número de lesiones

6.2.2.2. Localización tumoral: tercio superior (u), medio (m) e inferior (l) del estómago

6.2.2.3. Tipo macroscópico

- Tipo 0: Superficial, plano con mínima elevación o depresión.
- Tipo 1: Polipoide.
- Tipo 2: Polipoide ulcerado.
- Tipo 3: Carcinoma ulcerado.
- Tipo 4: Difuso.
- Tipo 5: No clasificable.

6.2.2.4. Grado de invasión del tumor que se registra con t

T1	Tumor que invade la mucosa (m) y/o muscularis mucosa (mm) o submucosa (sm)
T2	Tumor que invade musculares propia (mp)
T3	Tumor que invade la subserosa (ss)
T4a	Tumor que penetra la serosa (se)
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes (si)
Tx	Desconocido

6.2.2.5. Metástasis linfáticas

- Ganglios regionales: Agrupados por estaciones ganglionares: 1 a 16 (Figura 1):

Zona 1:	cardial derecho
Zona 2:	cardial izquierdo
Zona 3:	curvatura menor
Zona 4:	curvatura mayor
Zona 5:	suprapilóricos
Zona 6:	infrapilóricos
Zona 7:	arteria gástrica izq.
Zona 8:	arteria hepática
Zona 9:	tronco celíaco
Zona 10:	hilio esplénico
Zona 11:	arteria esplénica
Zona 12:	ligamento hepatoduodenal
Zona 13:	retropancreáticos
Zona 14:	arteria mesentérica superior
Zona 15:	arteria cólica media
Zona 16:	paraórticos izquierdos

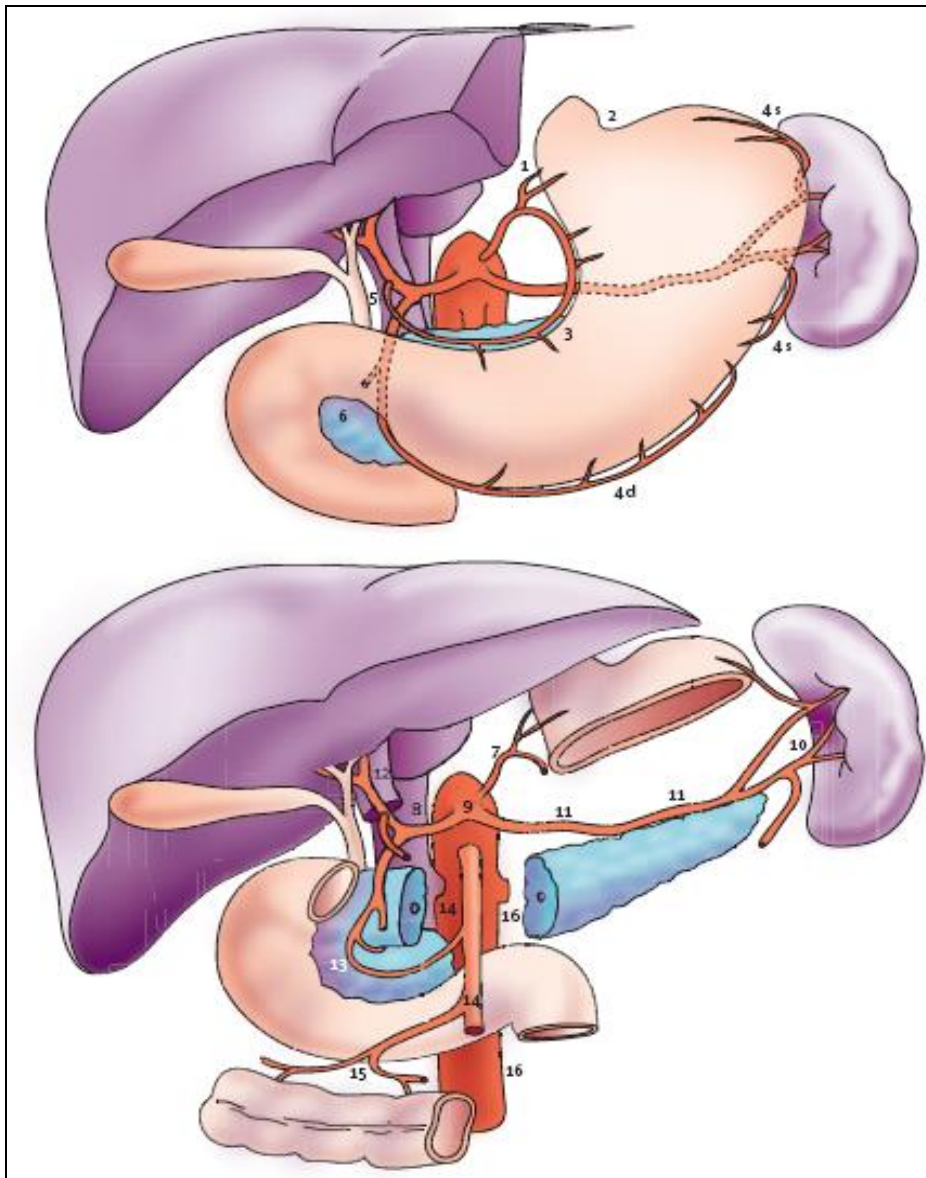


Figura 1. Estaciones ganglionares perigástricas

- Compartimentos ganglionares que agrupan las distintas estaciones nodales dependiendo de la localización tumoral.

Compartimento 1 (N1): ganglios perigástricos incluyen estación 1 a 6.

Compartimento 2 (N2): ganglios en los troncos arteriales 6 a 11.

Compartimento 3 (N3): ganglios alejados: 12 a 16.

- Extensión de las metástasis linfáticas:

N0: No evidencia de metástasis linfáticas.

N1: Metástasis en compartimento ganglionar 1 pero no en 2 ni 3.

N2: Metástasis en compartimento 2 pero no en el 3.

N3: Metástasis en compartimento 3.

Nx: Desconocido

6.2.2.6. Metástasis hepáticas (H)

H0: No metástasis hepáticas
H1: Metástasis hepáticas
HX: Desconocido

6.2.2.7. Metástasis peritoneales (P)

P0: No metástasis peritoneales
P1: Metástasis peritoneales
PX: Desconocido

6.2.2.8. Citología peritoneal (CY)

CY0: Células benignas o indeterminadas.
CY1: Células malignas
CYX: Citología peritoneal no realizada

6.2.2.9. Otras metástasis (M)

M0: No otras metástasis a distancia.
M1: Metástasis a distancia (distintas de peritoneo/hígado/citología p).
MX: Desconocido.

6.2.2.10. Estadío tumoral

6.2.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

6.2.3.1. Abordaje quirúrgico

- Endoscopia intraluminal.
- Laparoscopia.
- Laparotomía.
- Toracolaparotomía.
- Otros.

6.2.3.2. Procedimiento

- Mucosectomía.
- Resección en cuña.
- Resección segmentaria.
- Gastrectomía proximal.
- Gastrectomía distal con preservación pilórica.
- Gastrectomía distal.
- Gastrectomía total.

6.2.3.3. Resección combinada

Bazo, hígado, páncreas, colon transverso, mesocolon, vesícula, suprarrenales, ovario.

6.2.3.4. Márgenes quirúrgicos

- Margen proximal: positivo, negativo y desconocido
- Margen distal: positivo, negativo o desconocido.

6.2.3.5. Disección linfática

- D0: Sin linfadenectomía o con resección incompleta del grupo ganglionar 1
 D1: Disección de todos los ganglios del compartimento 1
 D2: Disección de todos los ganglios del compartimento 2
 D3: Disección de los ganglios del compartimento 1,2 y 3.

Existe una diferencia importante entre la última clasificación y la anterior:

- En la clasificación previa de 1998 la linfadenectomía se realizaba en función de la localización del tumor primario en el estomago y resultaba compleja y difícil de utilizar (tabla 5).

Tabla 5. Grupos ganglionares dependientes de la localización tumoral según la Clasificación Japonesa 2ª Edición

Localización tumoral	N1	N2	N3
Antro +/- duodeno	3, 4d, 5, 6	1, 7, 8a, 9, 11p, 12a, 14v	4sb, 8p, 12b, 12p, 13, 16a2, 16b1
Antro +/- cuerpo	1, 3, 4sb, 5, 6	7, 8a, 9, 11p, 12a	2, 4sa, 8p, 10, 11d, 12p, 13, 14v, 16a2, 16b1
Cuerpo +/- fundus +/- cardias	1-6	7, 8a, 9-11, 12a	8p, 12b, 12p, 14v, 16a2, 16b1, 19, 20
Fundus +/- cardias	1-3, 4sa, 4sb	4d, 7, 8a, 9-11	5, 6, 8p, 12, 16a2, 16b, 119, 20
Linitis	1-6	7, 8a, 9-11, 12a, 14v	8p, 12b, 12p, 16b2, 19, 20
Clasificación japonesa, 2.ª edición en inglés (1998).			

- En la nueva clasificación de 2010 simplifica y cambia el tipo de linfadenectomía en función del tipo de gastrectomía en vez de por la localización tumoral.

También desaparece el concepto de linfadenectomía D3 y cuando se realizan linfadenectomías 13, 14v y/o 16 se denomina D2 + (tabla 6).

Tabla 6. Grupos ganglionares para D1, D2 en función del tipo de Gastrectomía según la Clasificación Japonesa 2010

Grupos ganglionares para D1, D2 en función del tipo de gastrectomía (total, distal) según la Japanese Classification 2010			
Tipo de gastrectomía	D1	D1+	D2
Distal	1, 3, 5, 4sb, 4d, 6, 7	(D1) + 8a, 9	(D1) + 8a, 9, 11p, 12a
Total	1-7	(D1) + 8a, 9, 11p	(D1) + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a

- Además la 3ª edición de la JGCTG incluye unas recomendaciones terapéuticas en función del tumor primario con diferencias en cuanto al tipo de quimioterapia con respecto a la guía europea (ESMO) y a la americana (NCCN) dado que en Japón tienen estandarizado el uso del S-1 (tabla 7).

Tabla 7. Recomendaciones de la Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines

	N0	N1 (1-2)	N2 (3-6)	N3 (>7)
T1a	ESD (bien dif. < 2 cm)	D1 + 8a, 9 (< 2 cm) D2 (> 2,1 cm)	D2	D2
T1b	D1 (bien dif. <1,5 cm) D1 + 8a, 9	D1 + 8a, 9 (< 2 cm) D2 (> 2,1 cm)	D2	D2
T2	D2	D2 + QT adyuv.	D2 + QT adyuv.	D2 + QT adyuv.
T3	D2 + QT adyuv.	D2 + QT adyuv.	D2 + QT adyuv.	D2 + QT adyuv.
T4a	D2 + QT adyuv.	D2 + QT adyuv.	D2 + QT adyuv.	D2 + QT adyuv.
T4b	D2 + QT adyuv. + resec. combinada	D2 + QT adyuv. + resec. combinada	D2 + QT adyuv. + resec. combinada	D2 + QT adyuv. + resec. combinada

Cualquier M1: quimioterapia, cirugía paliativa, tratamientos paliativos...

6.2.3.6. Potencial curativo de la resección (r)

- Resección A: Sin enfermedad residual y con alta probabilidad de curación (se refiere a un tumor T1/T2; N0 tratado con D1/2/3 o N1 tratado con D2/3 y MOPHO CYO y márgenes mayores de 10 mm.
- Resección B: Sin enfermedad residual pero no cumpliendo todos los requisitos de resección
- Resección C: Con enfermedad residual.

6.2.4. ESTUDIO PATOLÓGICO

6.2.4.1. Tipo

- Adenocarcinoma papilar (pap)
- Adenocarcinoma tubular (tub)
- Tipo bien diferenciado (tub1)
- Moderadamente diferenciado (tub 2)
- Adenocarcinoma pobremente diferenciado
- Tipo sólido (por 1)
- Tipo no sólido (por 2)
- Carcinoma en células en anillo de sello (sig)
- Adenocarcinoma mucinoso (muc)

6.2.4.2. Relación estromal

6.2.4.3. Patrón infiltrativo del tejido circundante

6.2.4.4. Invasión linfática

6.2.4.5. Invasión venosa

6.2.5. INFORMACIÓN ADICIONAL

- Clasificación de los especímenes de biopsia
- Rango de respuesta a QT
- UICC/TNM
- Instrucciones par el análisis estadístico
- Detalles técnicos (43).

6.3. Diferencias entre TNM y Clasificación Japonesa (JGCA)

La clasificación japonesa utiliza un sistema similar al de AJCC/UICC para el factor T (penetración tumoral en la pared) y el M (metástasis a distancia) sin embargo la estadificación respecto a la N (afectación ganglionar) es diferente ya que la AJCC/UICC sólo cuenta el número de ganglios afectos y la JGCA utiliza una clasificación más compleja agrupándolos en 16 estaciones ganglionares y relacionándolos con el tumor primario. El estadiaje se basa en la extensión linfática en relación al

tumor primario (48). Esto se ha modificado en la última edición de la JGCA ya que se ha simplificado con respecto a la anterior adoptando el criterio numérico de la 7ª edición de la TNM para el grado de afectación ganglionar (antes se hacía según la localización del tumor primario).

Otra gran diferencia entre las 2 clasificaciones (TNM y la JGCA japonesa) está en las múltiples categorías utilizadas por el sistema japonés (clínico, quirúrgico, patológico y de diagnóstico final), la descripción separada respecto a la afectación metastásica como P (peritoneal) y H (hepática) indicativo de mal pronóstico y la clasificación de la N.

La clasificación de las metástasis linfáticas según la JGCA requiere una evaluación topográfica con un meticuloso mapeado de los ganglios linfáticos resecados. Registrando la extensión de las metástasis linfáticas en cada paciente y construyendo amplias bases de datos se ha visto que la incidencia de metástasis en una estación linfática en concreto depende de la localización y de la profundidad de la invasión tumoral del tumor primario (49) aunque como hemos comentado ahora en la edición 2010 la linfadenectomía se realiza en función del tipo de gastrectomía.

7. DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO

El estadiaje clínico preoperatorio del cáncer gástrico es crucial para la correcta estrategia terapéutica (figura 2). Actualmente el estadiaje clínico ha mejorado con los avances técnicos de la ecografía endoscópica (EUS), la tomografía computarizada (CT), la tomografía de emisión de positrones (PET), la combinación PET-TAC, la resonancia magnética (MRI) y el estadiaje laparoscópico. En la actualidad la ecodendoscopia y el TAC son ampliamente utilizados para la estadificación preoperatorio del cáncer gástrico. (50)

ENDOSCOPIA y la ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA aportan:

- DESCRIPCIÓN: tamaño, localización exacta (tercio/cara), Borrmann
- BIOPSIA: Laurèn, clasificación japonesa
- PENETRACIÓN TUMORAL PARED y AFECTACIÓN GANGLIONAR (uTN)

La seguridad diagnóstica para el estadiaje T (profundidad tumoral) ha mejorado mucho con la EUS (78-92%) y con el CT (69-89%) aunque para la precisión para el estadiaje del N (afectación ganglionar) es aún pobre (63-78% EUS y 51-78% CT). Se considera la EUS es un procedimiento relativamente seguro y es el método más útil para valorar la penetración tumoral en la pared gástrica sobre todo para lesiones T1 (precoces), siendo algo más difícil distinguir entre tumores T2 y T3/4 aunque en manos expertas logra una seguridad casi total para valorar la profundidad de invasión de la pared. También es algo más precisa que el TAC para la valoración de las adenopatías regionales y permitiría realizar una punción con aguja fina con control ecográfico de los ganglios sospechosos

La TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TC) es útil para valorar enfermedad metastásica aunque no detecta implantes menores de 5 mm., es menos útil para valorar la pared gástrica y la afectación ganglionar.

La RMN (resonancia magnética nuclear): Tiene un uso limitado en el estadiaje del cáncer gástrico, sin embargo, estudios recientes publican precisiones similares o algo mayores que el CT para la valoración de la penetración tumoral (categoría T) aunque no es muy precisa para el estudio de los ganglios (categoría N), sin embargo, es más sensible que el CT para la valoración de metástasis hepáticas, óseas y diseminación peritoneal (51).

PET (tomografía de emisión de positrones) utilizando 18 flurdesoxiglucosa (FDG). No se realiza de forma rutinaria en el estadiaje prequirúrgico del cáncer gástrico aunque si parece que el PEC-TAC mejora el estadiaje comparándolo con el PET sólo o el TAC sólo y comporta un alto VP (+) cuando se sospecha recidiva (52). Es más sensible que el TC para detectar metástasis a distancia aunque la sensibilidad para valorar carcinomatosis peritoneal es sólo del 50% por lo que no excluye muchas veces la realización de laparoscopia de estadificación.

LAPAROSCOPIA DE ESTADIFICACIÓN: Debido a la baja sensibilidad del CT para la detección de macrometástasis iguales o menores de 5 mm., en la superficie peritoneal hepática la estadificación laparoscópica se recomienda como siguiente paso para la evaluación de los pacientes con carcinoma gástrico localmente avanzado (>uT2). El estadiaje con laparoscopia puede detectar enfermedad metastásica (evitando laparotomías no terapéuticas) o modificar la estrategia del tratamiento de la enfermedad en el 23%-54% de los pacientes lo que confirma su papel crucial en el manejo del cáncer gástrico (53). Además, la laparoscopia de estadificación permite la realización de citología de lavado peritoneal. La citología de lavado puede revelar la presencia de células tumorales libres intraperitoneales y carcinomatosis microscópica oculta. Recientes avances sugieren que los pacientes con citología de lavado peritoneal positiva tienen peor pronóstico, similar a los pacientes con enfermedad macroscópica estadio IV (54).

La última clasificación TNM 2009 considera la citología positiva en el lavado peritoneal como enfermedad metastásica o estadio IV.

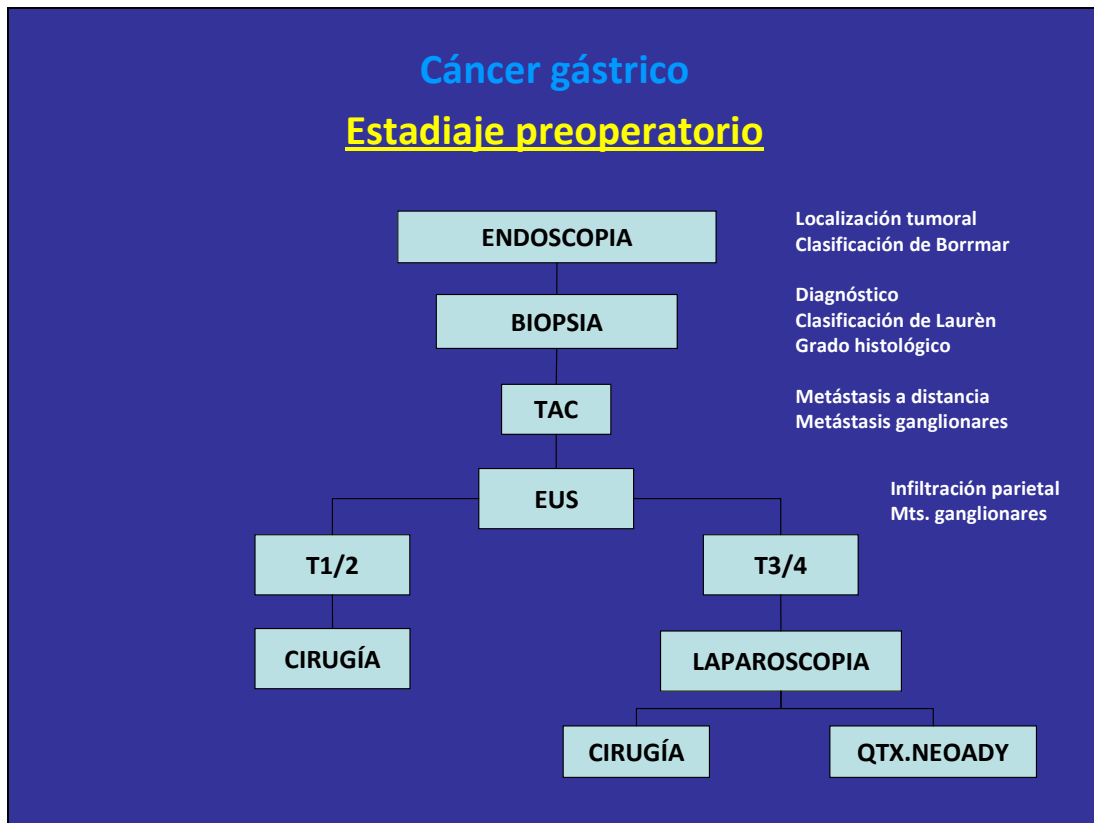


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el cáncer gástrico

8. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER GÁSTRICO OPERABLE

El pronóstico del cáncer gástrico en la actualidad sigue siendo malo alcanzando supervivencias a 5 años tan bajas como del 20%. La recidiva después de cirugía sigue siendo el mayor problema y con frecuencia la causa última de muerte.

Múltiples factores se relacionan con el pronóstico del cáncer gástrico después de la cirugía con intención curativa.

8.1. Afectación ganglionar

El estado de los ganglios linfáticos se considera el factor predictivo independiente más importante para la supervivencia en el cáncer gástrico en pacientes sometidos a cirugía con resección R0 (55).

Varios son los aspectos importantes a tener en cuenta respecto a la afectación ganglionar. Fundamentalmente referidos a determinar:

- FACTORES QUE PREDISPONEN A AFECTACIÓN LINFÁTICA en tumores precoces.
- DIFERENCIAS DE PRONÓSTICO entre pacientes sin afectación ganglionar (pN0) y con afectación ganglionar (pN+).

- DIFERENCIAS PRONÓSTICO en pacientes con afectación ganglionar (pN+) según el número de ganglios afectados.

8.1.1. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA AFECTACIÓN GANGLIONAR

De forma global la afectación ganglionar linfática es más probable que ocurra cuanto más profunda es la penetración de la lesión en la pared gástrica (relación entre T y N); así se estima que la afectación de los ganglios linfáticos ocurre en una 3-5% para los tumores limitados a la mucosa; en un 11-25% para los que afecta a la submucosa (T1b); en un 50% para los T2 y hasta en un 83% para los T3 (54).

Se define como cáncer gástrico precoz (EGC) aquel que afecta a mucosa o submucosa independientemente del estado ganglionar y aunque la probabilidad de afectación ganglionar es mucho menor que en el avanzado, también se presenta y es más frecuente en el EGC que infiltra la submucosa (T1b) que en el que afecta solo a mucosa (T1a) siendo este el factor que más influye en la posibilidad de afectación ganglionar (40).

Además de la profundidad de la invasión tumoral en la pared otros factores relacionados con la afectación ganglionar en el EGC son el tamaño tumoral, el grado de diferenciación, el tipo histopatológico de Laurèn y la presencia o no de invasión vascular y linfática y la ulceración del tumor.

Un metaanálisis que incluía 45 estudios (la mayoría realizados en Japón) observaron que para el EGC mucoso (T1a) la afectación ganglionar era más frecuente en pacientes menores de 57 años, tumores de tercio medio, cuando eran de gran tamaño, del tipo deprimido, con ulceración, indiferenciados y del tipo difuso Laurèn y en aquellos con invasión tumoral linfática mientras que para el EGC submucoso: el sexo femenino, los tumores localizados en tercio distal, los de gran tamaño, indiferenciados, con invasión submucosa profunda, invasión linfática y vascular y aumento de la vascularización submucosa presentarían más frecuentemente afectación linfática (56).

En el tipo submucoso (sm) el tamaño tumoral mayor de 20 mm., el tipo histológico mixto o indiferenciado, la invasión tumoral vertical en profundidad en la submucosa e mas de 0.5 mm. y la presencia de invasión vasos linfáticos eran factores independientes de riesgo de afectación linfática (para macro y micrometástasis) (57).

La presencia de metástasis linfáticas extra perigástricas en cáncer precoz (skip metastases) puede ocurrir en un 2.8 % y suele darse en los grupos 7,8 ó 9. Son más frecuentes dependiendo del tamaño tumoral y la presencia de invasión linfática (58).

8.1.2. DIFERENCIAS DE PRONÓSTICO ENTRE CASOS SIN AFECTACIÓN GANGLIONAR (PN0) Y CON AFECTACIÓN GANGLIONAR (PN+)

Independientemente de la profundidad de la afectación en la pared gástrica del tumor primario (T) el factor pronóstico más importante en el cáncer gástrico curable intervenido con disección linfática extensa (D2) y resección R0 (márgenes libres) es la afectación linfática con una clara diferencia entre los casos con ganglios negativos en la pieza quirúrgica (pN0) y los casos con ganglios positivos (pN+).

De forma global la supervivencia a 5 años varía entre un 80-92% para pacientes sin invasión ganglionar al 30-40% cuando hay afectación linfática (59, 60) y así lo han corroborado múltiples estudios tanto para EGC (61) como para carcinoma gástrico avanzado (T4) donde la supervivencia a 3 años varía desde el 22 % para pacientes sin afectación ganglionar al 10 % cuando existe afectación lo que determina que es el factor pronóstico independiente más importante para la supervivencia (62).

También la afectación ganglionar es un factor independiente relacionado con la recidiva locoregional después de cirugía y principalmente cuando se realiza una linfadenectomía limitada (63).

8.1.3. DIFERENCIAS DE PRONÓSTICO EN PACIENTES CON AFECTACIÓN GANGLIONAR (PN+) SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS POSITIVOS

Aunque claramente el pronóstico es peor en pacientes con ganglios afectados (comparándolos con los que no tienen afectación ganglionar) también el pronóstico varía en función del número de ganglios afectados siendo este un factor independiente de mal pronóstico en el cáncer gástrico curable (64).

Se han publicado numerosos estudios con distintos puntos de corte para la cantidad de ganglios afectados relacionándolos con la supervivencia y muchos consideran de mal pronóstico más de 3 ganglios afectados (65) y claramente peor cuando presentan más de 6 ganglios afectados tanto para EGC como para tumores más avanzados (T2, T3, T4) con diferencias en cuanto a supervivencia global a 10 años que varía desde 92% para pacientes con ganglios negativos (pN0), 82% para pacientes con 1-3 ganglios positivos, 73% para 4-6 ganglios y bajaría al 27% para pacientes con 6 o más ganglios positivos (66). También en estudios de supervivencia a más corto plazo (5 años) hay variación dependiendo del número de ganglios afectados en pacientes sometidos a resecciones con intención curativa (R0) desde el 49% en pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios, el 39 % con 4 a 6 ganglios, el 29% en pacientes con 7 a 15 ganglios afectados y sólo 10,4% con más de 15 ganglios positivos situando el punto de corte más significativo en 6 ganglios (67) siendo más importante el número de ganglios afectados que la localización de los mismos (55).

Además de menor supervivencia global, a 5 y 10 años, la recidiva locoregional también es más frecuente y precoz cuanto mayor número de ganglios afectados existan siendo infrecuente en

pacientes con menos de 3 ganglios afectados mientras que la mayoría de los que presentan más de 4 ganglios presentan recidiva (68) y también en el EGC con afectación ganglionar el riesgo de recidiva es mayor con más de 4 ganglios afectos siendo este factor el determinante del pronóstico aún para tumores precoces (69).

Todos estos estudios de subgrupos de pacientes con diferencias de pronóstico en cuanto a supervivencia y recidiva quedan reflejados también en la última edición (7ª) del TNM que ha variado respecto a las previas 5ª (1997) y 6ª (2002) en cuanto a la clasificación para la categoría N.

Así en las dos primeras (5ª y 6ª) se clasificaba N1 cuando existían entre 1-6 ganglios afectos y en la última revisión (7ª edición) cuando tiene 3-6 ganglios pasa a N2 y más de 7 ganglios se define N3 (previamente era N2). Este cambio era necesario ya que esta nueva clasificación TNM es mas precisa que las previas para valorar pronóstico de los pacientes con afectación linfática ya que hay importantes diferencias pronósticas dependiendo del número de ganglios afectos. Por ello la nueva TNM se considera más fiable desde el punto de vista pronóstico con que las previas y es un indicador pronóstico muy efectivo después de la cirugía curativa del cáncer gástrico (42).

8.2. Estadío tumoral UICC/AJCC

El estadío patológico (tras estudio de la pieza quirúrgica) es determinante para valorar la supervivencia a 5 años y las tasas de recurrencia local (67, 61). Este viene determinado por la categoría T (penetración tumor primario), N (afectación ganglionar) y M (Metástasis a distancia) que se agrupan en los estadíos de TNM (I,II,III,IV) que permite en último termino estimar la supervivencia global a 5 años, desde un 78% en estadío a IA a un 7% en estadío IV (Figura 3).

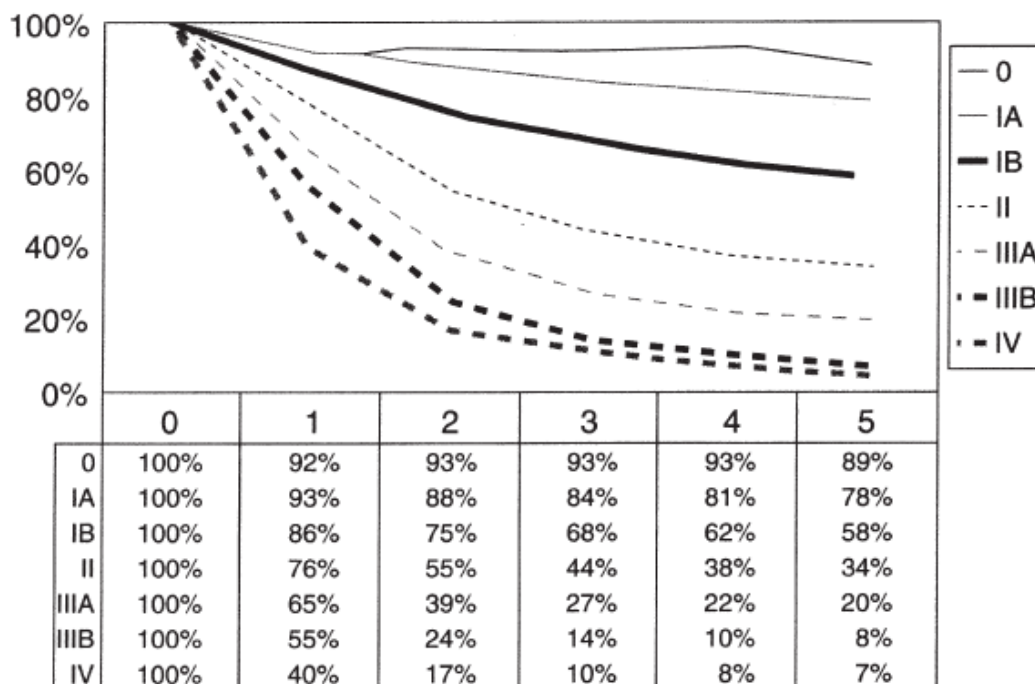


Figura 3. Gastric cáncer survival by AJCC stage. Reproduced with permission from Balch CM, et al: Cáncer Staging for Stomach. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, editors. AJCC Cáncer Staging Manual, 6th Edition. New York: Springer-Verlag, 2002: 101.

Dentro del estadio patológico el factor determinante más importante es la positividad de los ganglios linfáticos. Siewert en un estudio prospectivo multicéntrico concluye que la ratio mayor de 20% (porcentaje ganglios positivos/extirpados) es el factor pronóstico más importante y da una idea del margen de seguridad de la extirpación linfática seguido por la categoría de residual tumor (R) y la categoría T (55).

Después del status nodal el factor más importante vendría determinado por la profundidad de la afectación del tumor primario (categoría T) y por el tamaño del tumor primario así un estudio realizado en Japón por Saito revisando 777 pacientes con cáncer gástrico avanzado (T2/T3/T4) sin afectación ganglionar (pN0) (el 36% de los pacientes) y con unas cifras de supervivencia muy buenas a 5 años (84,9%) concluye que dentro de este grupo el pronóstico es peor en tumores grandes (≥ 7 cm) y cuando existe invasión serosa (70).

La citología peritoneal positiva es otro factor que empeorara el pronóstico y con técnicas inmunohistoquímicas muy sensibles (RT-PCR) se han detectado células malignas en cavidad peritoneal hasta en un 10% en T1, 29% en T2, un 66% en T3 y un 81% en T4 y se considera un factor independiente de riesgo de fallecimiento por la enfermedad (54) y este factor que no había sido tenida en cuenta previamente en la estadificación de la UICC/AJCC, ha pasado a ser considerada como M1 (estadio IV), algo ya recogido en ediciones anteriores de la clasificación japonesa (43).

8.3. Grado diferenciación tumoral

Aunque el grado de diferenciación tumoral es generalmente incluido siempre en el estudio anatomopatológico, su impacto pronóstico está aún por dilucidar ya que en varios estudios retrospectivos no se ha identificado el grado tumoral como un factor pronóstico independiente (71).

8.4. Tamaño tumoral

El tamaño del tumor, medido en su dimensión mayor también se ha identificado como factor pronóstico en varios estudios retrospectivos dado que el aumento en el tamaño del tumor se asocia con más frecuencia a metástasis linfáticas y peor supervivencia a 5 años (55).

Hay escasos estudios prospectivos en referencia al tamaño tumoral cuando las resecciones han sido R0.

8.5. Localización tumoral

La influencia de la localización tumoral tiene varias implicaciones terapéuticas y pronósticas. Aunque algunos estudios no demuestran asociación entre la localización tumoral y el pronóstico (72, 61) otros concluyen que el carcinoma gástrico del tercio proximal del estómago representa una entidad clínica distinta con peor pronóstico (71). Un reciente estudio sugiere que los tumores proximales son con mayor frecuencia más grandes y presentan extensa penetración de la pared, invasión venosa, metastatización linfática y un estadio más avanzado con una peor supervivencia global en relación a los tumores distales (73).

8.6. Invasión linfática y vascular

La invasión linfática y vascular esta definida por la presencia de émbolos tumorales en los vasos y en los linfáticos peritumorales. Ha generado recientemente interés como posible factor pronóstico independiente predictor de recidiva, estando también relacionada con la disminución de la supervivencia después de resección curativa en pacientes con cáncer gástrico y por tanto se considera un factor predictor de agresividad tumoral (74, 61, 75).

8.7. Sexo y edad

Los datos respecto a sexo y edad son contradictorios.

- EDAD

Respecto a la edad algunos estudios relacionan peor pronóstico en pacientes mayores respecto a jóvenes (76, 77) otros no encuentran diferencias respecto a grupos de edad (59). En el estudio Holandés de cáncer gástrico con resultados a 15 años se muestra que los pacientes mayores de 70 años tenían peor supervivencia global (independientemente del tipo de linfadenectomía) (78).

- SEXO

Respecto al sexo en alguna publicación se muestra peor pronóstico para varones (79) mientras que otros refieren mejor supervivencia global para varones respecto a mujeres e identifican el sexo como un factor independiente para la supervivencia global en pacientes con cirugía curativa por cáncer gástrico sin afectación linfática (59).

En el estudio Holandés los varones tenían peor supervivencia global que las mujeres dentro del grupo de pacientes sometidos a linfadenectomía D2 (78).

Pero en general se admite que la supervivencia está determinada por el estadio y la resección quirúrgica curativa independientemente del sexo y edad.

8.8. Tipo de gastrectomía

La mayoría de los estudios publicados no consideran que por si misma la gastrectomía total ofrezca ventajas respecto a la subtotal en cuanto a supervivencia global siempre teniendo en cuenta la localización tumoral y los principios básicos de cirugía oncológica (80, 81, 82).

8.9. Patrones de recurrencia

Los patrones de recidiva después de resección R0 se producen en forma de metástasis a distancia (lo más frecuente en hígado) o recidiva locoregional en un porcentaje similar y menos frecuentemente en forma de recaída peritoneal (más frecuente en tipo difuso de Laurèn) y el tiempo medio de fallecimiento después de la recaída se sitúa alrededor de los 6 meses (83).

La recidiva hepática (más frecuente en el tipo intestinal de Lauren) suele aparecer en los primeros 2 años de la cirugía y más frecuentemente también en pacientes con marcadores tumorales positivos en el preoperatorio y en pacientes con afectación ganglionar mientras que la recidiva locoregional se asocia con más frecuencia con cirugía no radical y cuanto más profunda es la afectación de la pared gástrica (pT) más que con la afectación ganglionar (84).

La quimioterapia adyuvante también parece que mejora discretamente tanto la recidiva como la supervivencia (85).

8.10. Modelos de predicción de supervivencia

Aunque el pronóstico de un paciente con cáncer gástrico potencialmente curable lo va a determinar el estudio anatomopatológico de la pieza (fundamentalmente el estadio ganglionar) hay una serie de datos que pueden predecir la supervivencia, recidiva e individualizar el mejor tratamiento en candidatos a cirugía y en este sentido se han ideado programas informatizados basándose en grandes series de pacientes intervenidos por cáncer gástrico.

- El más conocido es el programa informático de Maruyama (del National Cancer Center hospital de Tokyo) y sobre datos recogidos de 4302 pacientes: introduciendo 7 variables del paciente y mediante un programa informatizado nos aporta información pronóstica referida:
 - La supervivencia esperada a 5 años.
 - Afectación ganglionar según las estaciones ganglionares (porcentaje de metástasis en cada una las 16 estaciones ganglionares).
 - El tipo de recidiva.
- Para predecir la supervivencia libre de enfermedad después de resección R0 (curativa) también El Memorial-Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ha desarrollado un nomograma interno que correlaciona múltiples variables predictivas de la supervivencia a 5 y 9 años en pacientes con cáncer gástrico realizado sobre 1039 pacientes sometidos a resección R0.

Incluyen edad, sexo, localización del tumor (tercio distal, medio, proximal y UEG), histotipo de Lauren, número de ganglios positivos, número de ganglios negativos y profundidad de la invasión tumoral.

De todas las variables analizadas la edad, la localización del tumor, el número de ganglios positivos y el grado de profundidad tumoral están relacionados con la supervivencia mientras que el tipo histológico y el tamaño no tienen relación.

Aunque con limitaciones puede ser útil para protocolizar el seguimiento que necesita cada paciente y para valorar opciones de tratamiento (inclusión en ensayos clínicos) (86).

Este nomograma ha tenido validaciones externas (centros Europeos) y consideran que subestima la supervivencia libre en enfermedad para pacientes en estadios intermedios de la enfermedad (87) debido probablemente la linfadenectomía más extensa (D2) que se realiza en Europa.

9. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCAL

La resección quirúrgica del tumor primario con los ganglios linfáticos regionales (linfadenectomía) es el tratamiento de elección en el cáncer gástrico. La correcta estadificación preoperatoria y la elección del procedimiento quirúrgico para cada paciente es crucial para optimizar los resultados. El tratamiento adyuvante (quimioterapia + radioterapia) está indicado después de la cirugía para los pacientes de alto riesgo de recidiva (T3-4, N+). La neoadyuvancia está aceptada en tumores localmente avanzados como tratamiento previo a la cirugía (51).

Hay que distinguir desde el punto de vista de tratamiento de la enfermedad local y/o locoregional 5 abordajes (generalmente en función del estadio tumoral):

- Resección Endoscópica (Musoca y Extensa): Para tratamiento del cáncer gástrico precoz (EGC).
- Cirugía Mínimamente Invasiva (Laparoscopia): Gastrectomía total /subtotal asociada a distintos tipos de linfadenectomía.
- Gastrectomía Abierta Convencional.
- Linfadenectomía.
- Tratamiento Adyuvante Y Neoadyuvante.

9.1. Resección endoscópica en cáncer gástrico precoz (EGC)

Se define como cáncer gástrico precoz (early gastric cancer-EGC) el tumor gástrico confinado a mucosa y submucosa independientemente de si existe afectación ganglionar (43).

En Japón aproximadamente el 40-50% de los cánceres gástricos que se detectan son EGC mientras que en USA y Europa sólo un 10-15% son precoces.

De forma global el riesgo de metástasis linfáticas para el EGC se sitúa alrededor del 3,2% para el cáncer mucoso y entre 15-20% para el carcinoma submucoso (56).

La cifra de supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico precoz es alta situándose alrededor del 95%. Para el EGC la presencia de metástasis linfáticas ganglionares y el carcinoma gástrico de tipo escirro se asocian con mal pronóstico recomendándose asociar linfadenectomía (61).

9.1.1. EMR (RESECCIÓN MUCOSA ENDOSCÓPICA)

Consiste en la resección endoscópica de lesiones gástricas previa elevación de la mucosa gástrica que se realiza o con inyección submucosa de solución salina y adrenalina justo debajo de la lesión para formar un pseudopólipo para extirpación con (técnica clásica de Tada) o la técnica de aspiración endoscópica de la zona afectada de mucosa que también forma un pseudopolipo que facilita la extirpación de lesiones superficiales. A veces son necesarias varias sesiones para extirpar amplias zonas afectadas en la mucosa (Strip-biopsy).

La resección mucosa endoscópica está indicada para el cáncer gástrico precoz con muy poco riesgo de metástasis linfáticas (T1a bien diferenciado es decir afectación mucosa) y es el tratamiento estándar desde hace 15-20 años propuesto por la Sociedad Japonesa del cáncer gástrico para el EGC con ciertas características:

- Adenocarcinoma diferenciado
- Intramucoso
- Tamaño menor o igual de 20 mm.
- Sin ulceración.

Con este procedimiento los resultados son excelentes con una supervivencia a 5 años del 99% que se mantiene a 10 años y una tasa de recidiva varían entre 2 y 35% (88).

La JGCA en el protocolo de cáncer gástrico también contempla la resección endoscópica y distingue 3 tipos de resección en función de las características del espécimen para valorar el potencial tratamiento curativo con la resección mucosa y que ayuda a predecir el riesgo de recidiva y que denomina potencial curativo de la resección mucosa.

- Resección EA: poco riesgo recaída.
- Reseccion EB
- Reseccion EC: riesgo alto de recaída (43).

9.1.2. ESD (DISECCIÓN ENDOSCÓPICA SUBMUCOSA)

Es una nueva técnica desarrollada en 1996 en el centro nacional del cáncer en Tokio y que se ha extendido mucho en Japón en un breve periodo de tiempo. Permite ampliar con seguridad las indicaciones estándares de la resección endoscópica mucosa. Mediante una disección amplia de la submucosa logra extirpar en un solo bloque piezas de gran tamaño, así como lesiones con ulceración y tumores recidivados después de una EMR clásica.

La EMR con disección endoscópica submucosa permite ampliar los criterios clásicos de la resección endoscópica del EGC.

Se denominan CRITERIOS AMPLIADOS para la realización de ESD en tumores T1a:

- Tumores diferenciados, no ulcerados > 2 cm
- Tumores diferenciados , ulcerados < 3 cm
- Tumores indiferenciados, no ulcerados y < 2cm (47, 89).

La ESD tiene 3 inconvenientes importantes:

- Dificultad técnica importante (requiere más tiempo de ejecución y personal entrenado en la técnica).
- Mayor riesgo de sangrado inmediato y retardado (0 a 30 días).
- Mayor riesgo de perforación que la EMR: precoz y principalmente tardío por desprendimiento de la escara de coagulación (90, 91).

Para el resto de tumores gástricos precoces (EGC) la asociación japonesa de cáncer gástrico recomienda la GASTRECTOMIA subtotal con linfadenectomía:

- Con linfadenectomía D1 para los tumores:
 - Mucoso (T1a) Indiferenciados ulcerados ó > 2cm
 - Mucoso (T1a) Diferenciado ulcerado > 3 cm
 - Submucoso (T1b) diferenciado \leq 1.5 cm
- Con linfadenectomía D1 + : (+ 8 y 9) para los tumores:
 - Submucosos indiferenciado ó > 1.5cm

9.2. Cirugía mínimamente invasiva (CMI) en cáncer gástrico (LAPAROSCOPIA)

La primera gastrectomía laparoscópica con una reconstrucción tipo Billroth II por cáncer gástrico la realizó Kitano en 1992 y la publicó en 1994 (92) y desde entonces la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica) va emergiendo también en cirugía oncológica y ganando popularidad y desde 1991 también se ha adoptado para tratamiento del cáncer gástrico sobre todo en el precoz, especialmente en Japón y Corea donde empiezan a surgir cada vez mas publicaciones (93, 94).

9.2.1. TÉCNICAS LAPAROSCÓPICAS

- Gastrectomía distal asistida por laparoscopia realizando la disección gástrica por laparoscopia y la anastomosis extracorpórea por minilaparotomía.
- Gastrectomía distal laparoscópica con anastomosis gastroduodenal (Billroth I) y gastrectomía subtotal con preservación pilórica para los tumores precoces o gastroyeyunal (Billroth II) intracorporea y minilaparotomía para la extracción de la pieza.

La mayoría de estudios publicados en cáncer gástrico se refieren a gastrectomía distal y no existen multicéntricos randomizados aplicados a la gastrectomía total. A pesar de los esfuerzos para estudiar la resección laparoscópica ninguno muestra una evidencia absoluta a favor de esta técnica (gastrectomía total laparoscópica) fundamentalmente debido al escaso número de pacientes y corto seguimiento.

Actualmente se están realizando cada vez más ensayos randomizados comparando laparoscopia con cirugía abierta con mayor número de pacientes, la mayoría intervenidos por cáncer gástrico precoz pero sin conclusiones definitivas por el momento. De manera que aunque en la 3ª edición de la Guía Japonesa se sigue considerando un tratamiento en investigación, cada vez existe más evidencia sobre la validez de la Gastrectomía distal laparoscópica en el tratamiento del cáncer precoz (93, 95, 96, 97, 98).

9.2.2. RESULTADOS PRECOCES EN LAPAROSCOPIA

Al ser una técnica de reciente implantación aún hay pocos estudios que comparen la gastrectomía mínimamente invasiva con las técnicas convencionales abiertas. Como en todas las cirugías mínimamente invasivas sí se han visto ventajas en el periodo postoperatorio inmediato con estancias postoperatorias más cortas dado que la recuperación es más rápida, los pacientes presentan menos dolor, ingesta oral precoz, menor deterioro de la función pulmonar, menor pérdida de sangre y mejor calidad de vida en comparación con la cirugía convencional abierta (99, 100) y aunque la dificultad técnica para realizar una linfadenectomía radical (D2) por vía laparoscópica es mayor con riesgo de que los márgenes de resección sean más justos y la linfadenectomía menos radical(100), después de una curva de aprendizaje se consiguen cuentas ganglionares razonables de entre 19 y 41 ganglios similares a las de cirugía abierta (101).

9.2.3. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

En términos globales no se han observado diferencias en cuanto a la curabilidad de la enfermedad en comparación con la cirugía convencional abierta (99) con supervivencia global a 5 años y supervivencia libre de enfermedad similar a la cirugía convencional y por tanto la gastrectomía subtotal radical laparoscópica es un procedimiento seguro del punto de vista oncológico (102) aunque este es el único ensayo randomizado realizado en Cáncer gástrico localmente avanzado.

Aún se necesitan estudios futuros que incluyan mayor número de pacientes, con seguimientos largos y aplicables en los diferentes estadios tumorales para obtener conclusiones definitivas sobre la cirugía laparoscópica en el cáncer gástrico que por el momento solo se considera como tratamiento estándar en el tratamiento del cáncer gástrico precoz.

9.2.4. GASTRECTOMIA LAPAROSCÓPICA TUMORES PROXIMALES

Existen muy pocas publicaciones sobre tratamiento del cáncer proximal por laparoscopia. Tanimura publica en 2007 una serie de 110 pacientes T1/T2 tratados con gastrectomía proximal/total y linfadenectomía D1/D2 (23-34 ganglios) con buenos resultados a corto y largo plazo y lo considera un procedimiento seguro y curativo (103).

9.2.5. CONCLUSIÓN EN CMI

Actualmente en Japón la única indicación establecida para gastrectomía laparoscópica la constituye el cáncer gástrico precoz (EGC) distal (T1N0 o T2N0).

Hasta ahora existen pocos datos en cuanto al seguimiento a largo plazo después de gastrectomías laparoscópicas. Se están llevando a cabo ensayos clínicos randomizados multicéntricos a corto y largo plazo para establecerlo como tratamiento estándar frente a la cirugía abierta (94, 95, 96).

9.3. Gastrectomía convencional abierta

9.3.1. MÁRGENES QUIRÚRGICOS

El objetivo de la cirugía en el cáncer gástrico es la resección curativa que comprende la extirpación completa de la enfermedad locoregional con márgenes negativos que solo se logra en un 50% de los pacientes. El cáncer gástrico presenta extensión microscópica transmural más allá de la zona visible o palpable del tumor por eso la resección gástrica en tumores avanzados (T2 a T4) exige unos márgenes proximales adecuados (nunca menores de 6 cms. para el tipo intestinal y 8 cms. (algunos preconizan mínimo 10 cm. (104) para el difuso), ya que resecciones con márgenes entre 3 y 6 cms. presentan afectación microscópica en el margen proximal entre un 5% y un 10% (105).

Hoy en día, según la Guía Japonesa (3ª ed. 2010) (47) se pueden establecer márgenes de resección en función de la profundidad (T) y tipo morfológico (Borrmann):

- T1: > 2cm
- Localmente avanzado (\geq T2) y expansivo (Borrmann I y II): > 3 cm
- Localmente avanzado y difuso/ infiltrativo (B III y IV): > 5 cm
- Infiltración esofágica: Biopsia del margen proximal (no es imprescindible 5 cm)

Por otro lado, la Guía Americana National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012 recomienda para tumores T1b a T3 una resección con márgenes libres de al menos 4 cm (106).

Para el estudio de los especímenes quirúrgicos deben considerarse además del margen proximal y distal como se describe en el apartado 9.3, también el margen radial.

El margen radial (circunferencial) representa los márgenes de tejido blando no peritonizado más próximo a la zona tumoral más profunda. En el estómago la curvatura menor en contacto con él (ligamento hepatoduodenal y gastrohepático) y el fundus en contacto con el retroperitoneo son los únicos márgenes radiales en el estómago (son las únicas zonas sin cubierta peritoneal del estómago) lo cual tiene importancia en los tumores localmente avanzados localizados en curvatura menor y fundus.

Solo es posible una correcta valoración del margen radial cuando se realiza una linfadenectomía en bloque con el estómago y también cuando se realizan resecciones ampliadas a otros órganos en tumores localmente avanzados sí se hace (en una sola pieza quirúrgica) para poder definir correctamente los márgenes radiales como libres (107) y en este sentido es muy importante una correcta estadificación preoperatoria de la profundidad de la afectación tumoral de la pared gástrica mediante EUS (ecografía endoscópica) (108).

9.3.2. EXTENSIÓN DE LA RESECCIÓN

La extensión de la resección en el cáncer gástrico potencialmente curable viene dictada fundamentalmente por 3 variables que son: la penetración tumoral (T), la localización, la morbilidad postoperatoria y el resultado funcional y, en menor medida, considerar el tipo histológico (Lauren).

- *Penetración tumoral (T)*: Para el EGC T1a (mucoso) con pocas posibilidades de afectación ganglionar se puede plantear la Resección endoscópica mucosa mientras que para los tumores T1b, T2-T3 se requiere gastrectomía con margen proximal mínimo de 5 cms. (2 cm. para tumores precoces).
- *Localización tumoral*: además conseguir márgenes proximales adecuados que condicionan el tipo de gastrectomía (total en tumores tercio superior y medio y subtotal para tercio distal) también la distinta afectación ganglionar según la localización del tumor primario condiciona

la linfadenectomía asociada. Si bien actualmente se realiza la linfadenectomía de acuerdo al tipo de gastrectomía.

- *Morbilidad postoperatoria y resultado funcional:* No hay diferencias de morbilidad para gastrectomía total respecto a la subtotal pero si se asocia esplenectomía la morbilidad postoperatoria es mayor. También para tumores proximales la gastrectomía total comparándola con la gastrectomía proximal tiene mejores resultados respecto a la calidad de vida de los pacientes dada la frecuencia de reflujo incapacitante asociado a la gastrectomía proximal. Todo esto también condiciona el tipo de cirugía que se oferta al paciente.
- *Histología tumoral:* Aunque no tan determinante como los factores previos; en general los tumores mal diferenciados y del tipo difuso de Lauren precisan márgenes proximales más amplios que el tipo intestinal bien diferenciado por la frecuente afectación microscópica de los bordes del tumor que puede llegar más allá de los 5-6 cms. (por diseminación intramural a distancia) (109).

9.3.3. DEFINICIÓN DE RESECCIÓN CURATIVA: CRITERIOS DE CIRUGÍA RADICAL

Se consideran criterios de irresecabilidad además de la presencia de metástasis a distancia y la afectación peritoneal, la enfermedad locoregional avanzada con adenopatías positivas en estaciones ganglionares (nivel 3 y 4). En estos pacientes pueden considerarse procedimientos paliativos si existe complicación como estenosis (realización de gastroeyunostomía) o gastrectomías parciales si existe sangrado (105) aunque la tendencia actual es evitarlo.

Se considera resección curativa la extirpación total de la masa tumoral con márgenes libres mínimo de 5 cms. proximal al tumor y ampliando a los tejidos y órganos peritumorales si se sospecha que estén afectados.

Con respecto a la linfadenectomía, la Guía de la UICC 7ª ed. considera un número ≥ 16 adenopatías suficientes para un correcto estadiaje. Estudios llevados a cabo en Alemania establecen que un número adecuado de ganglios resecados que se sitúa en 25 mínimo, además de mejorar los resultados permite una estadificación patológica postoperatoria más correcta (110).

Varios términos se han utilizado para definir la categoría de la resección dependiendo de las escuelas.

- Hermanek hace 15 años definió la categoría R (resección) y la subdivide en 3 tipos distintos. Es la terminología más ampliamente utilizada en países anglosajones (AJCC/UICC)
 - *R0:* indica un margen microscópico de resección negativo en el cual no queda afectación en el lecho tumoral.
 - *R1:* conlleva extirpación de toda la enfermedad macroscópicamente pero con márgenes microscópicos positivos.

- *R2*: indica enfermedad residual macroscópica que no se ha resecado (tumor primario o, ganglios y afectación macroscópica del margen) (111).
- En Japón y países orientales se ha adoptado una diferente denominación para valorar la resección curativa del cáncer gástrico, basada en detalles quirúrgicos e histopatológicos incluidos en el protocolo de la Sociedad Japonesa para el estudio del cáncer gástrico que define también 3 categorías:
 - *Resección A*: sin enfermedad residual, con alta probabilidad de curación e implica todas las condiciones siguientes:
 - Tumor sin invasión serosa, pN0 (es decir sin afectación ganglionar) tratada por linfadenectomía D1, D2 o D3 o
 - Tumor con afectación del primer nivel ganglionar tratada con D2 o D3, sin metástasis a distancia ni peritoneales ni hepáticas y con citología negativa del examen del líquido peritoneal y con márgenes distales y proximales mayores a 10 cm.
 - *Resección B*: sin enfermedad residual pero que no cumple todos los criterios de la resección A.
 - *Resección C*: con enfermedad residual (43).

9.3.4. EXTENSIÓN DE LA GASTRECTOMÍA

Aunque la localización del tumor primario es lo que dicta generalmente el tipo de gastrectomía a realizar, hay otros factores como hemos explicado anteriormente que también interviene en esta decisión.

Desde el punto del abordaje quirúrgico consideramos 3 áreas diferentes en cuanto a la localización del tumor primario: tumores de tercio proximal, tercio medio y tercio distal. Mención especial requieren los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica.

Dependiendo de la extensión de la resección gástrica se reconocen 4 tipos de gastrectomía:

- *Gastrectomía total*: supone la extirpación completa del estómago incluyendo los 2 primeros centímetros de duodeno reconstruyendo el tránsito digestivo mediante esófago-yeyunostomía con un asa en Y de Roux o realizando un reservorio yeyunal.

En ocasiones se incluye también los últimos centímetros del esófago distal (*gastrectomía total ampliada a esófago distal*) para tumores de la unión gastroesofágica con anastomosis intramediastínica.

- *Gastrectomía subtotal*: comprende la extirpación de los 3/4 o 4/5 (gastrectomía casi total) proximales del estómago y la reconstrucción también se realiza generalmente con un asa en Y de Roux.

- *Gastrectomía proximal*: extirpación de la mitad proximal del estómago y los últimos centímetros del esófago distal.
- *Gastrectomía distal con preservación pilórica*: Resección distal para tumores precoces en la parte media del estómago cuyo borde distal se encuentre a más de 4 cm. del píloro.
- *Resección multiorgánica*: incluye además del estómago otros órganos afectados por el tumor como colon, intestino delgado o esplenopancreatectomía.

9.3.4.1. Tumores de tercio proximal y tercio medio

La *gastrectomía total* es el tratamiento de elección y se recomienda para los pacientes con tumores localizados en tercio medio y proximal del estómago dado que los márgenes proximales muchas veces no permiten reacciones más limitadas o son del tipo difuso de Laurèn (112).

En algunos tumores de tercio medio (pequeños, de tipo intestinal de Lauren, bien diferenciados) se puede plantear una *gastrectomía subtotal (4/5 o 3/4)* siempre que se consigan unos márgenes proximales oncológicamente adecuados con un resultado funcional y nutricional más favorable que después de gastrectomía total. Cuando se realiza una gastrectomía subtotal 4/5 hay que valorar muy cuidadosamente la correcta irrigación del remanente gástrico que asegure una anastomosis gastroyeyunal segura. Si fuera necesario realizar esplenectomía con división de los vasos cortos existe riesgo de necrosis del muñón gástrico y se necesitará realizar siempre una gastrectomía total.

Otra opción para los tumores proximales es la *gastrectomía proximal* mucho menos utilizada que la *gastrectomía total* porque presenta secuelas funcionales con frecuencia de remanente gástrico, tipo esofagitis (por reflujo) y síndrome de Dumping y mayor alteración del estado nutricional lo que repercute en una peor calidad de vida a largo plazo en comparación con la *gastrectomía total* (113) aunque sin diferencias en la tasa de recidiva ni en la supervivencia global respecto a la *gastrectomía total* y por tanto ambos procedimientos se pueden considerar igual de seguros (80).

Comparando los 3 procedimientos descritos; la *gastrectomía proximal* es la que presenta mayor morbimortalidad (52% y 16% respectivamente) comparada con las *gastrectomía total* y *subtotal*, y entre las dos últimas, la *total* presenta algo más de complicaciones que la *subtotal* (38% frente a 28%) peor sin casi diferencias en la mortalidad (9%) según el ensayo Noruego del cáncer gástrico con más de 1000 pacientes incluidos (114).

9.3.4.2. Tumores de tercio distal

Aunque en principio para los tumores distales el tratamiento de elección debería considerarse la gastrectomía subtotal (figura 4), la gastrectomía total puede estar indicada en casos de mal pronóstico por la frecuencia de afectación transmural microscópica a distancia sobre todo en determinado tipo de tumores (tipo difuso de Laurèn e indiferenciado principalmente los tumores de curvatura menor donde los márgenes proximales son más limitados que los de curvatura mayor) (115).

La gastrectomía total en cánceres de tercio distal (figura 5) se asocia con mayor morbilidad postoperatoria, mayor riesgo de esplenectomía, mayor estancia postoperatoria, mayor incidencia de problemas nutricionales a largo plazo con menor ingesta calórica y algo peor calidad de vida, pero sin diferencias en cuanto a supervivencia y tasa de recidiva comparándola con la subtotal (82, 81), por tanto la mayoría de los cirujanos prefieren la gastrectomía subtotal a la total como tipo de resección en tumores antrales; así en USA en una encuesta realizada por el National Cancer Data Base sobre más de 50000 pacientes la mayoría realizan gastrectomía subtotal en el cáncer tercio distal (solo 12% de gastrectomías totales) (116).

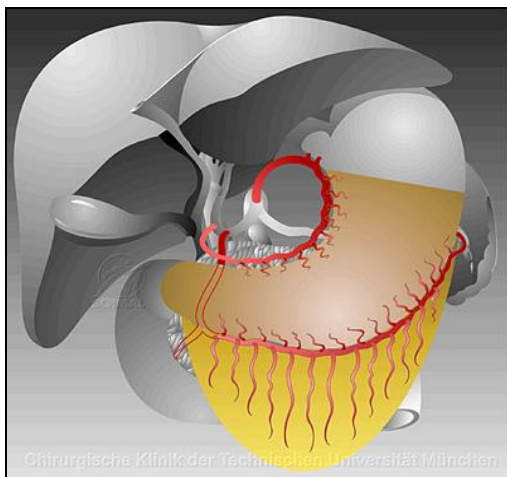


Figura 4. Gastrectomía subtotal

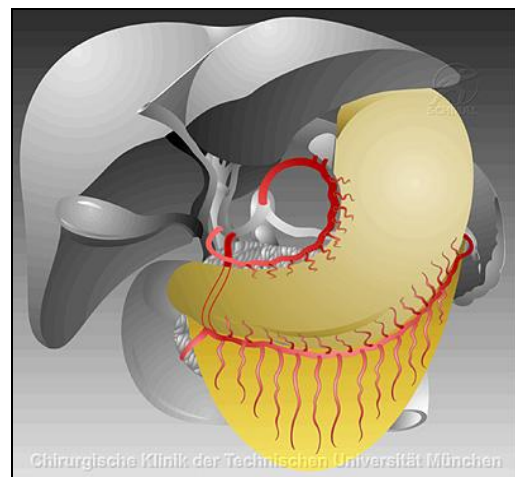


Figura 5. Gastrectomía total

9.3.4.3. Adenocarcinomas de la unión esofagogástrica

Los tumores localizados en la unión esófago-gástrica están cobrando cada vez mayor importancia cada vez mayor debido al aumento reciente de esta localización tumoral en comparación con los adenocarcinomas de tercio distal. Los tumores de la unión gastroesofágica se definen como aquellos situados en los 5 cms. proximal y distal al cardias anatómico. Al estar localizados entre el esófago y el estómago existen marcadas discrepancias en cuanto a su definición, la selección de la técnica quirúrgica, el seguimiento y resultados en cuanto a supervivencia se está de acuerdo en que para sacar conclusiones es necesario comparar los datos de varios centros que permita establecer la mejor aproximación quirúrgica y resultados comparables y en este sentido han surgido los distintos subtipos de tumores de la unión esofagogástrica.

- *Clasificación de Siewert* (Figura 6): Es una clasificación basada únicamente en parámetros anatómo-topográficos creada hace 20 años y orientada sobre todo a la elección del procedimiento quirúrgico dividiendo los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica en 3 subtipos según la relación con el cardias anatómico. Su utilización está recomendada por la conferencia de consenso de la ISDE (Sociedad Internacional para las Enfermedades del Esófago) y actualmente mundialmente aceptada (117) y aunque inicialmente se ideó orientada a la cirugía también se han observado diferencias de tipo etiológico y fisiopatológico entre los 3 subtipos (118).

La base de la clasificación es determinar la localización del epicentro de la masa tumoral (la mayor parte del volumen tumoral) en relación con el cardias anatómico y que desde el punto de vista clínico se realiza principalmente por endoscopia y tránsito baritado.

- *Tipo I*: adenocarcinoma de esófago distal y que usualmente acontece en un área de metaplasia intestinal especializada del esófago (esófago de Barrett) y que puede infiltrar la unión esofagogástrica desde arriba y es más frecuente en pacientes obesos y con hernia hiatal.
- *Tipo II*: verdadero carcinoma de cardias que surge inmediatamente en la unión esofagogástrica
- *Tipo III*: carcinoma gástrico subcardial que infiltra la unión esofagogástrica y el esófago distal (119).

Los tumores de la unión esofagogástrica tipo II y III aunque tienen características similares al cáncer gástrico comprende entidades diferentes (principalmente el tipo II dado que el tipo III se considera cáncer gástrico).

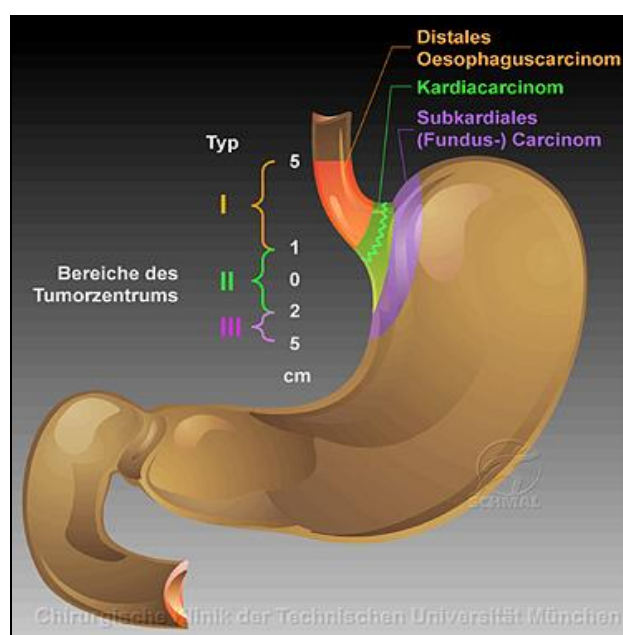


Figura 6. Clasificación de Siewert para tumores de la unión esófago-gástrica

- *La 7ª edición de la TNM (2009)* también hace una clasificación específica para estos tumores de cara a la estadificación de los mismos que no se recoge en los previos.
 - Aquellos tumores cuyo epicentro se encuentra alrededor de los 5 cms. de la unión esofagogástrica y que se extienden a esófago se clasifican y estadian de acuerdo con el esquema de tumores esofágicos.
 - Aquellos tumores con epicentro en el estómago, a más de 5 cms. de la unión esofagogástrica o aquellos alrededor de 5 cms. de la UGE sin extensión al esófago se estadian utilizando el esquema de cáncer gástrico.

Opciones quirúrgicas tumores UGE

- Para el Tipo I :

La esofagectomía (transtorácica o transhiatal) es el tratamiento de elección.

La esofagectomía transtorácica con la extirpación en bloque del esófago y los ganglios linfáticos adyacentes mediastínicos a través de una toracotomía derecha (además de laparotomía) y con anastomosis intratorácica o cervical.

La esofagectomía transhiatal (transmediastínica) sin toracotomía (solo laparotomía y cervicotomía) extirpa el esófago sin linfadenectomía ganglionar mediastínica ni resección en bloque de tejidos circundantes.

Aunque la esofagectomía transtorácica es más radical y oncológica que la transhiatal globalmente (aunque sí por subgrupos) no parece haber grandes diferencias en cuanto a supervivencia y cifras de recidiva a largo plazo entre las dos. En base a la experiencia clínica la morbimortalidad postoperatoria es algo mayor para la transtorácica pero en estudios randomizados estas diferencias estadísticamente no son significativas.

Así para todos aquellos pacientes que pueden beneficiarse de un aclaramiento nodal completo, la esofagectomía transtorácica con linfadenectomía en bloque sería el procedimiento de elección si las condiciones del paciente lo permiten y la esofagectomía transhiatal es apropiada para los cánceres precoces (poca probabilidad de afectación linfática) y para los pacientes con importante comorbilidad que se benefician de evitar una toracotomía. (120)

- Para los tipo II:

Existen varias opciones, siendo este un importante punto de debate en cuanto a la técnica ideal:

Por un lado, esta la gastrectomía total ampliada al esófago distal (últimos centímetros de esófago) con anastomosis esofagoyeyunal, por vía transhiatal y con linfadenectomía del mediastino posteroinferior además de una linfadenectomía abdominal D2 estándar acorde a los principios de cirugía del cáncer gástrico (118).

Si el tumor asciende mucho en el esófago puede ser necesario ampliar la esofagectomía para conseguir márgenes proximales libres. Se considera seguro que un margen proximal de > 3,8 cm (ex vivo) que equivale a unos 5 cm (in situ) es adecuado en los tumores tipo II (121).

Debido a esta circunstancia otros autores abogan por la *Gastrectomía proximal ampliada hasta el esófago torácico (operación de Ivor Lewis)* mediante un abordaje abdominal y torácico derecho. Habitualmente se realiza anastomosis entre el esófago torácico y el remanente gástrico tubulizado, y se asocia linfadenectomía abdominal y mediastínica infracarinal.

Las resecciones gástricas proximales con esofagogastrostomía se han abandonado por el incontrolable reflujo que provocan, con muy mala calidad de vida, la reconstrucción con interposición yeyunal o con colon, que previene este problema ha hecho resurgir las resecciones mas limitadas para estos pacientes en tumores precoces (119).

- El tipo III:

Se trata desde el punto de vista quirúrgico siguiendo los principios de radicalidad del cáncer gástrico: gastrectomía total con linfadenectomía D2.

9.3.4.4. Resecciones multiorgánicas

Ampliando la resección gástrica a órganos vecinos (páncreas y bazo generalmente).

En líneas generales las resecciones más extensas como la pancretatoesplenectomía distal no están justificadas en ausencia de invasión local porque aumentan significativamente la morbimortalidad sin aumentar la supervivencia (122) aunque sí estaría indicada en algunos tumores T4 con escasa afectación ganglionar en los que una gastrectomía ampliada a órganos vecinos permitiría conseguir una resección R0 (no enfermedad microscópica residual) obteniendo una mejoría en la supervivencia a 5 años (16-35% a 5 años); pero no tiene sentido si no logramos márgenes libres (supervivencia 10% a 5 años) (122) tampoco está indicada la esplenectomía rutinaria para realizar la linfadenectomía de la arteria esplénica como parte de la linfadenectomía radical por la morbilidad postoperatoria que conlleva en pacientes sometidos a una gastrectomía total en tumores de tercio proximal (123).

Actualmente se esta llevando acabo estudio clínico randomizado en Japón para valorar la necesidad de realizar esplectomía en pacientes con tumores de tercio proximal (124).

La estadificación preoperatoria es crucial para valorar la necesidad de una resección ampliada y en este sentido el TAC se ha demostrado insuficiente para valorar la invasión de órganos vecinos en tumores T4 ya que solo en el 40% se demuestra realmente invasión de órganos vecinos después del estudio de la pieza, siendo más útil para la toma de decisiones la ecografía endoscópica preoperatoria y la laparoscopia exploradora previa a la resección gástrica para descartar enfermedad peritoneal de pequeño volumen y valorar infiltración de órganos y por tanto resecabilidad (125, 126).

9.5. Linfadenectomía en el cáncer gástrico

La extensión de la linfadenectomía en la cirugía del cáncer gástrico ha sido y sigue siendo el tema más debatido en las últimas décadas aunque hoy en día para la mayoría de autores existe evidencia de que una linfadenectomía extensa confiere beneficio en el pronóstico a largo plazo de los pacientes intervenidos por cáncer gástrico con intención curativa (R0) tanto para pacientes con afectación linfática (pN+) como para los que no tienen ganglios afectados PN (0) (127).

La ventana terapéutica de la linfadenectomía se encuentra en estadios intermedios (ni precoces ni muy avanzados) y se considera útil en el 20-50% del global de pacientes.

Asumiendo que la diseminación linfática en el cáncer gástrico se realiza de forma ordenada a través de las cadenas linfáticas muchos cirujanos creen necesaria realizar una linfadenectomía extensa (D2) para lograr un buen control local de la enfermedad. La linfadenectomía extensa se asume por muchas series de únicas instituciones que muestran excelentes cifras de supervivencia y baja tasa de complicaciones y fallecimientos perioperatorios (128, 129).

9.5.1. DEFINICIÓN. TIPOS DE LINFADENECTOMIA

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo en el cáncer gástrico. Las metástasis linfáticas aparecen en estadios precoces de la enfermedad y la linfadenectomía es por tanto parte fundamental en el tratamiento quirúrgico radical junto a la gastrectomía.

Dado que el estado de los ganglios linfáticos se considera como el factor independiente pronóstico más importante en el cáncer gástrico existe gran controversia principalmente en Occidente en cuanto al tipo de linfadenectomía necesaria para el control de la enfermedad y fundamentalmente el debate se centra en si se debe realizar una linfadenectomía estándar (D1) o radical (D2).

Los cirujanos japoneses fueron los primeros en introducir la linfadenectomía radical (D2) en los años 60 como tratamiento estándar en el cáncer gástrico y la realizan sistemáticamente; posteriormente introducen el concepto de linfadenectomía superextensas (D3 y D4) en el tratamiento del cáncer gástrico (43).

Siguiendo la clasificación japonesa de 1998 hay que diferenciar entre los siguientes tipos de linfadenectomía (tabla 8):

- Linfadenectomía D0: La mayoría de los autores definen resección D0 a la extirpación incompleta del grupo ganglionar N1 (ganglios perigástricos).
- Linfadenectomía D1: se define como la extirpación de todos los ganglios linfáticos del grupo N1 que comprendería los perigástricos (curvatura mayor y menor) que comprende las estaciones 1 a 6.
- Linfadenectomía D2: estándar comprende la extirpación de los grupos ganglionares N1 y del nivel N2 que incluye la extirpación de los ganglios a lo largo de la arteria gástrica izquierda (estación 7), arteria hepática común, (estación 8) tronco celiaco (estación 9), hilio esplénico (estación 11) y arteria esplénica (estaciones 10).
- Linfadenectomía D3: se define por la resección del grupo ganglionar N3 (además del N1 y N2) que incluye la extirpación de los ganglios linfáticos a lo largo del ligamento hepatoduodenal (estación 12), superficie posterior de la cabeza del páncreas (estación 13) y la raíz del mesenterio (estación 14) y la linfadenectomía D4 incluye los ganglios región paracolica y paraaorticos (aorta abdominal) (estaciones 15 y 16) (112, 130).
- Linfadenectomía D1 alfa: linfadenectomía D1 más grupos ganglionares 7 y 8.
- Linfadenectomía D1 beta: linfadenectomía D1 más grupos ganglionares 7, 8 y 9.

Tabla 8. Linfadenectomía. Japanese Classification for Gastric carcinoma (JCGC)

<i>Grupo ganglionar</i>	<i>Localización anatómica</i>	<i>Categoría D</i>
Grupo 1	Cardial izquierdo, cardial derecho, curvatura mayor, menor y supra e infrapilóricos	D1
Grupo 2	Art. gástrica izquierda; a. hepática común; a. esplénica; hilio esplénico; a. hepática propia y tronco celiaco	D2
Grupo 3	Ligamento hepatoduodenal; cara posterior páncreas; raíz de mesenterio; paraesofágicos y diafragma	D3

9.5.1.1. Modificaciones en la última clasificación Japonesa 2010

En la última clasificación de la sociedad japonesa para el estudio del cáncer gástrico de 2010 clasifican la extensión de la linfadenectomía en función del tipo de gastrectomía (total o distal) en 3 categorías (tabla 9) (131).

Tabla 9. Linfadenectomía en función del tipo de Gastrectomía según las Guidelines de la Japanese Gastric Cancer Association 2010

Tipo de gastrectomía	D1	D1+	D2
Distal	1, 3, 5, 4sb, 4d, 6, 7	(D1) + 8a, 9	(D1) + 8a, 9, 11p, 12a
Total	1-7	(D1) + 8a, 9, 11p	(D1) + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a

El grupo ganglionar 7 (arteria gástrica izquierda) se incluye en la linfadenectomía D1, así como el grupo ganglionar 12 (lig hepatoduodenal) se incluye en la linfadenectomía D2.

La nueva guía contempla como opcionales la disección del grupo 14v (Vena mesentérica superior) en tumores con aparentes adenopatías metastásicas en el grupo 6 (infrapilóricos), y la disección del grupo 13 (retropancreáticos) en tumores con invasión duodenal.

Además, se suprime el concepto de linfadenectomía D1 Alfa y Beta por el de linfadenectomía D1+. La linfadenectomía superextensa D3-D4 no se incluye en la guía después de los estudios randomizados llevados a cabo en Japón, en los cuales no demostraron mejoría de la supervivencia con aumento de la morbilidad (132, 133).

Así se observa como esta propuesta de adaptar el tipo de linfadenectomía al tipo de gastrectomía, vuelve a retomar planteamientos occidentales similares como los propuestos por Siewert (110).

Es difícil correlacionar el número de ganglios extirpados con el tipo de linfadenectomía pero de forma aproximada (estudios en autopsia) muestran que una linfadenectomía D1 requiere al menos 15 ganglios en la pieza quirúrgica. Para D2 entre 17 y 44 con una media de 27 y de 25 a 64 para una D3 (media 43) (134).

El número de ganglios extirpados es por lo tanto un indicador bueno de la calidad de la linfadenectomía:

- Menos de 15 ganglios (D0)
- 15-25 ganglios (D1)
- Más de 25 ganglios (D2)

Actualmente en Occidente cada vez más se asume la linfadenectomía D2 como técnica estándar en el cáncer gástrico avanzado resecable, si bien en Estados Unidos todavía se contempla la realización de linfadenectomías menos extensas en el seno de protocolos de tratamiento multimodal (171).

9.5.2. LINFADENECTOMÍA: EXPERIENCIA JAPONESA

La experiencia quirúrgica es un factor fundamental, y en Japón con alta incidencia de cáncer gástrico (mucho más frecuente que en países occidentales), el tratamiento está centralizado en centros especializados y en ellos se ha desarrollado desde hace 40 años una disección linfática estandarizada D2 que se emplea a escala nacional con importante beneficio terapéutico y cifras de supervivencia muy buenas. Estudios retrospectivos japoneses y posteriores coreanos (128) que incluyen más de 10000 pacientes han sugerido que la disección linfática radical (D2) asociada a la gastrectomía incrementa la supervivencia del 50 al 62% comparada con las cifras de supervivencia del 15-30% publicadas tras resecciones linfáticas limitadas (136-138) particularmente para los pacientes con afectación ganglionar limitada (estadios intermedios) al extirpar enfermedad ganglionar residual, mientras que en los estadios precoces sería suficiente una cirugía limitada y en los estadios avanzados no es posible la curación por la frecuente diseminación sistémica (139).

Por eso los cirujanos japoneses realizan rutinariamente una linfadenectomía D2, por su gran convicción a favor de los beneficios de la linfadenectomía D2 y son por tanto reacios a realizar ensayos clínicos randomizados comparando la linfadenectomía D1 con la D2 mientras que muchos cirujanos occidentales realizan disecciones D1 y debaten aún los beneficios de la linfadenectomía D2.

9.5.3. LINFADENECTOMÍA: EXPERIENCIA EN OCCIDENTE

En Europa y países occidentales por el contrario la experiencia en el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico es menor y se realiza en centros con menor superespecialización. Además en Japón los pacientes afectados de cáncer gástrico son más jóvenes (una media de 6 años) respecto a los países occidentales y el diagnóstico suele ser en estadíos menos avanzados (menos comorbilidad asociada) debido al programa de diagnóstico precoz del cáncer gástrico que se realiza en Japón y todo ello conlleva mejores resultados para los países orientales en comparación con occidente (140).

Por eso en occidente (Europa y EEUU) no existe consenso en cuanto al tipo de linfadenectomía a realizar y muchos países preconizan la linfadenectomía D1 como el tratamiento de elección (menos morbilidad y resultados similares a la D2) aunque emergiendo cada vez más la D2 principalmente en centros con gran experiencia en esta patología y con resultados similares a los japoneses. El estudio alemán (primer estudio prospectivo europeo con gran número de pacientes) observó que la linfadenectomía radical mejoraba la supervivencia en estadíos intermedios (IIA y III) con una morbilidad muy baja (5%) (141) que es mucho menor que la referida por el estudio multicéntrico Holandés y el del Medical Research Council.

También otras instituciones han publicado muy buenos resultados y baja morbilidad con la linfadenectomía D2 como el Memorial Sloan Kettering Cáncer Center (MSKCC) en Estados Unidos (142) y el hospital universitario general Infirmary de Leeds desde Inglaterra (143) pero ambos son series retrospectivas de una única institución.

La mayoría de estudios comparando los dos tipos de linfadenectomía provienen de Occidente (principalmente Europeos) porque en Japón y países orientales no realizan linfadenectomía D1.

9.5.3.1. Ensayos multicéntricos randomizados

Los dos grandes estudios europeos randomizados comparativos de la D1 y D2 son: El Británico y el Holandés.

- MULTICÉNTRICO BRITÁNICO (UK) (MRC MEDICAL RESEARCH COUNCIL) MRC ST01:

Es un ensayo multicéntrico randomizado prospectivo que comparó la disección D1 con la D2 en cuanto a *morbimortalidad* postoperatoria con 200 pacientes incluidos en cada brazo con resultado de mayor morbilidad (46-28%) y mortalidad (13-6.5%) para linfadenectomía D2 que la D1 y sin diferencias en la supervivencia en los resultados preliminares (144) y con un seguimiento posterior medio de 6,5 años concluyeron que no existían diferencias en la *supervivencia global* y en la *recurrencia* entre D1 (35% supervivencia a 5 años) y D2 (33% supervivencia a 5 años) y del mismo modo no había diferencias en cuanto al *intervalo libre de enfermedad* entre los dos brazos.

Aunque quizá la conclusión más importante es que la pancreatoesplenectomía no debe formar parte rutinaria de la linfadenectomía D2 dado que es la responsable del aumento de la morbilidad postoperatoria y probablemente sea también la causa de que la D2 no mejore la supervivencia a largo plazo en comparación con la D1 (145).

- ESTUDIO HOLANDÉS:

Es uno de los que más impacto ha tenido por el número de pacientes reclutados y cuyos resultados finales se han publicado recientemente.

En los resultados preliminares se publicó morbilidad, posteriormente los resultados a largo plazo (a 5 años, 11, y finalmente a 15 años) de supervivencia.

Fue un estudio randomizado prospectivo multicéntrico realizado entre 1989 y 1993 incluyendo 711 pacientes intervenidos por cáncer gástrico con intención curativa comparando la linfadenectomía D1 con la D2 en cuanto a datos de morbi-mortalidad operatoria y estancia, y se siguieron los criterios quirúrgicos y patológicos de la sociedad japonesa para el estudio del cáncer gástrico (JRS GC) y realizada la disección D2 por cirujanos instruidos por un cirujano especializado Japonés.

Coinciden con el MRC (estudio inglés) en cuanto a mayor *mortalidad* (10% frente a 4%) para el grupo de la D2 y mayor *morbilidad* (43% frente a 25%) para D2 y con estancia postoperatoria media más prolongada también para los pacientes sometidos a D2 (25 días frente a 18) que para la D1; aunque una crítica que se hace a este estudio es que comprendía 80 hospitales incluyendo hospitales comunitarios y había 11 cirujanos con poca experiencia en realizar D2 antes del estudio y esa limitada experiencia impide aprender a realizar el procedimiento con seguridad y eficacia además de que el escaso volumen en algunos centros limitaría el tratamiento correcto de las complicaciones surgidas en el postoperatorio. Igual que el MRC hay datos de contaminación del estudio (146).

Cuando se publicaron los *resultados a 5 años* en cuanto a *supervivencia* no se encontró diferencia entre los 2 grupos (45% en D1 y 47% en D2) y por tanto no recomendaban la linfadenectomía D2 como tratamiento estándar del cáncer gástrico (147).

En la publicación de los *resultados a 11 años* de este mismo estudio las conclusiones variaron y aunque no había diferencias globales en *supervivencia* ni en la tasa de *recidivas* si que mostraban un beneficio de la linfadenectomía D2 respecto a la D1 para determinados subgrupos demostrando un beneficio para los pacientes N2. También en el multicéntrico holandés comprobaron un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad postoperatoria cuando se asociaba esplenopancreatectomía y la cuestión principal es si se puede alcanzar un beneficio en cuanto a la supervivencia con una linfadenectomía extensa si se pueden evitar asociar esplenopancreatectomía a la disección linfática que es lo que incrementa la morbilidad. Hoy en día ya han sido aceptados tanto en Japón como en Europa los procedimientos de linfadenectomía extensa pero sin pancreatoesplenectomía. La principal razón para realizar esplenopancreatectomía (pero con dudas) en las disecciones D2 era no comprometer una adecuada disección de las estaciones ganglionares 10 y 11. Las metástasis en estos ganglios, sin embargo, confiere un peor pronóstico. En este estudio los pacientes con metástasis en estos ganglios tenían una supervivencia a 11 años del 8-11% mientras que los pacientes sin metástasis tenían una supervivencia de 27 y 35% respectivamente, por eso la relevancia de la disección de estos grupos ganglionares se debe cuestionar dado que el beneficio en la supervivencia es pequeño y la morbilidad y mortalidad hospitalaria aumentan significativamente (130).

En los resultados finales con una media de *seguimiento de 15 años* concluyen que la linfadenectomía D2 se asocia con menor *recidiva* local y regional y menos fallecimientos relacionados con la enfermedad que la D1 y con una *supervivencia* global mayor para la D2 (29% frente a 21%). La D2 se asocia significativamente con mayor morbimortalidad postoperatoria, complicaciones y número de reintervenciones que la D1 (78).

- ENSAYO MULTICENTRICO ITALIANO:

Es un ensayo multicéntrico y randomizado realizado por el grupo italiano para el estudio del cáncer gástrico (IGCSG) con menos impacto que los anteriores ya que sólo incluyó 162 pacientes no se encontraron diferencias significativas en *morbimortalidad* entre la D1 y D2 en los resultados preliminares y esto lo relacionaron con una correcta selección de los pacientes, con la realización de la cirugía en centros especializados y con cirujanos entrenados con resultados similares a la de los centros japoneses. Sugirieron que la D2 sin pancreatoesplenectomía no presentaba mayor morbimortalidad asociada que la D1 (148). No aporta datos de seguimiento a largo plazo. Con 267 pacientes randomizados asignados a D1 o D2 publicaron los mismos resultados y consideraron la linfadenectomía D2 como una opción segura para el tratamiento radical del cáncer gástrico en los países Occidentales corroborando los datos del estudio alemán (149).

- Otro pequeño estudio randomizado aunque con pocos pacientes incluidos (66) comparando la D1 y D2 encontró mayor tasa de complicaciones y estancia con mayor pérdida de sangre en los pacientes sometidos a D2 que en los D1 y sin incremento de la supervivencia a 3.1 años (150).

9.5.3.2. Ensayos no randomizados

Muestran resultados más favorables para la linfadenectomía D2.

- En el estudio prospectivo *multicéntrico alemán* con un total de 1654 pacientes (129, 55, 110) Muestran excelentes resultados con bajas cifras de complicaciones y fallecimientos postoperatorios y con mejor pronóstico para pacientes con disección radical. Es un estudio prospectivo no randomizado realizando linfadenectomía radical (26 o más ganglios en la pieza) y publican mejora significativa en la supervivencia con la linfadenectomía D2 solo en el estadio II y IIIa (129).
- Pacelly en *Italia* en un estudio retrospectivo que incluyó 320 pacientes no encontró diferencias en cuanto a *morbimortalidad* postoperatoria y sí mejor supervivencia global para la D2 frente a la D1 y concluyó que linfadenectomía extensa (D2) es un factor pronóstico favorable independiente para la supervivencia; motivo por el cual f la linfadenectomía extensa en el tratamiento del cáncer gástrico (151).

9.5.3.3. Revisión COCHRANE

Una revisión de la Cochrane en 2004 sobre 13 estudios incluyendo el estudio Holandés y el Inglés concluyeron que la disección D2 presentaba mayor morbi-mortalidad cuando se asociaba a pancreatoesplenectomía e inexperiencia y poco volumen de pacientes y que se precisaban estudios posteriores que eliminaran estos sesgos para valorar el beneficio de la D2 en el tratamiento del cáncer gástrico en estadios intermedios. Muchos de estos estudios presentaron contaminación y no cumplimiento en un significativo número de casos, lo cual explicaría en parte los malos resultados de algunos de los ensayos de esta revisión (152).

La contribución quizá mas importante de todos estos ensayos no es la conclusión final si la D2 es superior a la D1 sino el impacto negativo de la esplenectomía y pancreatectomía distal asociada a la D2 sobre morbi-mortalidad y también supervivencia (153) por ello la mayoría de cirujanos tanto en Japón como en Occidente recomiendan evitar la esplenectomía y pancreatectomía distal en la cirugía radical del cáncer gástrico que es la que ensombrece el pronóstico a corto y largo plazo (123, 154-156).

Por tanto hoy en día la mayoría de los grupos oncológicos con experiencia en cirugía gástrica en oriente y occidente sí recomiendan la linfadenectomía D2 como el estándar en cáncer gástrico sin asociar esplenopancreatectomía rutinaria y centrando el tratamiento en unidades especializadas y con gran volumen de pacientes (Tabla 10).

Tabla 10. Estudios europeos comparando linfadenectomía D1 y D2

<i>Autor</i>	<i>Tipo ensayo</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Resultados</i>
<i>Cuschieri (Inglaterra)</i>	Randomizado	400	Más morbilidad para D2 No diferencias supervivencia
<i>Bonnenkamp (Holanda)</i>	Randomizado	711	Más morbilidad para D2 Mayor supervivencia D2 a 15 años Menos recidivas para D2
<i>Degiuli (Italia)</i>	Randomizado	162	Igual morbilidad D1 y D2 Mayor supervivencia para D2
<i>Siewert (Alemania)</i>	Prospectivo No randomizado	1640	Igual morbilidad D1 y D2 Mayor supervivencia D2 (II y IIIA)
<i>Pacelly (Italia)</i>	Restrospectivo	320	Igual morbilidad D1 y D2 Mayor supervivencia D2

9.5.4. ARGUMENTOS QUE APOYAN LA LINFADENECTOMÍA RADICAL D2

- **Lymph node ratio (cociente ganglionar)**

Un concepto importante en relación con la linfadenectomía en cualquier cirugía oncológica es el denominado cociente ganglionar. Representa la relación entre ganglios positivos / ganglios extirpados. Es una medida simple de la eficacia de la linfadenectomía (sería el equivalente al margen de resección linfática) y constituye el factor independiente pronóstico más importante en pacientes con resección curativa R0. El pronóstico empeora claramente en cuanto a supervivencia y recaídas de la enfermedad cuando más del 20% ($C > 0.2$) de los ganglios extirpados muestran invasión tumoral. Esto implica que el pronóstico de los pacientes con sólo unas pocas metástasis linfáticas puede mejorar con disecciones ganglionares extensas reduciendo la ratio de ganglios afectos/extirpados (55, 157) y este parámetro es más preciso que el total (número) de ganglios afectados (positivos) después de la linfadenectomía (79) y esta es también una de las razones de la mejor supervivencia que se observa en los pacientes sometidos a linfadenectomía D2 que D1 (más ganglios extirpados y menor cociente ganglionar) (158).

- **Migración de estadios**

Un estadiaje tumoral seguro y preciso es un prerrequisito para la aproximación al problema de la linfadenectomía y una disección linfática radical también permite un estadiaje más exacto aunque también puede resultar en una alta prevalencia de pacientes con metástasis ganglionares sesgando los resultados de cualquier comparación entre la linfadenectomías estándar y radical y constituye un argumento en las discusiones sobre los beneficios de la linfadenectomía radical (55).

A este hecho se le denomina “migración de estadíos”. Pacientes que antiguamente hubiesen sido clasificados en estadíos iniciales de la enfermedad, ahora al realizar técnicas más radicales (por ejemplo linfadenectomía extensa en el caso del cáncer gástrico que permiten estadiaje más preciso) se clasifican en estadíos más avanzados. La supervivencia en los pacientes con estadíos más avanzados será mayor, ya que hemos incorporado pacientes que en años anteriores hubiesen sido considerados menos avanzados. Como consecuencia de ello y paradójicamente, la supervivencia aumenta también en los estadíos precoces, ya que van quedando estadíos más favorables y esto se denomina fenómeno de Will Rogers (159). Will Rogers dijo una vez: “When the Okies left Oklahoma and moved to California, they raised the intellectual level in both states.”

De forma global se considera que la disección nodal es responsable de más del 20% del fenómeno de migración de estadíos. Esta migración de estadíos se ha encontrado por algunos grupos que es muy importante en pacientes en estadio II y III y que ocurre cuando se extirpan menos de 15 ganglios (se precisan al menos 15 ganglios antes de clasificar a un paciente como ganglio negativo) y este fenómeno de la migración de estadíos se evita si se consideran mínimo disección de 15 ganglios en la pieza dado que la distribución en estadíos no difiere significativamente (160, 67) con claro beneficio cuando se extirpan 30-40 ganglios (161).

Lo que se trata es de evitar que la migración de estadíos explique las ventajas de la linfadenectomía y aunque no hay datos concluyentes; según el estudio Alemán parece que este fenómeno no influye significativamente cuando se realiza una linfadenectomía con un mínimo de 15 ganglios y por tanto es otro argumento a favor de la linfadenectomía radical en cáncer gástrico para estadíos intermedios (55).

9.5.5. LINFADENECTOMIA AMPLIADAS D3 Y D4 (SUPEREXTENSA/GANGLIOS PARAAORTICOS)

Linfadenectomía D3 - comprende la resección del grupo ganglionar N3 (además del N1 y N2 que sería una D2) y que incluye la extirpación de los ganglios linfáticos de la superficie posterior de la cabeza del páncreas (estación 13) y de la raíz mesenterio (estación 14).

La linfadenectomía D4 - superextensa incluye además los ganglios región paracólicos y paraaorticos (aorta abdominal) (estaciones 15 y 16) lo que los Países orientales denominan D2+PAND (D2 con disección de los ganglios paraaorticos) y que es a la que se refieren ellos cuando hablan de linfadenectomía extensa.

- *Linfadenectomía D3*

La linfadenectomía D3 conlleva más morbilidad, estancia postoperatoria y necesidad de transfusión que la linfadenectomía D2 y aunque la mortalidad no sea mucho mayor, globalmente no se recomienda para el tratamiento del cáncer gástrico (162) dado que no se logran incrementos significativos de supervivencia a 5 años respecto a la D2 (163).

Un metanálisis reciente que comparan las linfadenectomías limitadas (D1) con la D2 y D3 no encuentran grandes diferencias en morbilidad, estancia postoperatoria y tiempo quirúrgico entre las 3 siempre que se realice en centros con mucha experiencia pero tampoco aporta datos de mejoría de la supervivencia aunque se admite un cierto sesgo en la inclusión en el ensayo (diferentes cirujanos, migración de estadio, etc.) que puede contaminar los resultados (164).

- *Linfadenectomía D4 de ganglios paraaorticos (PAND)*

Se ha publicado que el 18-40% de los pacientes con cáncer gástrico avanzado tienen metástasis en los ganglios paraaorticos (más frecuente en los tumores del tercio gástrico proximal) y que podría ser necesario una linfadenectomía extendida a los ganglios paraaorticos para alcanzar un resección R0 aunque la efectividad de la D2 con la linfadenectomía de los ganglios paraaorticos (PAND) es todavía controvertida dado que puede aumentar la morbi-mortalidad postoperatoria cuando la realizan cirujanos no especializados (165, 166). La controversia se mantiene también en cuanto al posible beneficio a largo plazo (supervivencia a 5 años) en el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado dado que aunque se asocien tratamientos neoadyuvantes, la cirugía continúa siendo el único arma terapéutico curativo. Las cifras de supervivencia a 5 años para pacientes N4 (afectación ganglios paraaorticos) que se han tratado con linfadenectomía D4 varía entre el 14 y 30%.

La mayoría de los estudios realizados comparando la linfadenectomía de ganglios paraaorticos con la D2 provienen de Japón y los países Asiáticos dado que son los promotores de las disecciones linfáticas extensas y que en Occidente rara vez se utilizan disecciones tan amplias.

Los dos ensayos randomizados más importantes se han realizado en Japón con resultados parecidos.

- El estudio prospectivo llevado a cabo por el “Japan Clinical Oncology Group “(JCOG study 9501)) comparando la D2 estándar con la D2 más disección de ganglios paraaórticos sobre mas de 500 pacientes con cáncer gástrico potencialmente curable (T2, T3, T4) en 26 instituciones en Japón observaron que la mortalidad y morbilidad operatoria era similar en ambos procedimientos (mínimamente aumenta en el grupo de disección ampliada a ganglios paraorticos) y concluyeron que aunque se puede añadir una linfadenectomía ganglionar paraaórtica de forma segura realizada por cirujanos especializados los beneficios no estaban claros y debería mantenerse la disección ampliada a ganglios paraorticos como un procedimiento experimental y realizarse solo en instituciones especializadas y en el contexto de ensayos clínicos bien diseñados (167). Y la PAND no proporciona un incremento de la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la D2 y aunque es segura en centros con mucha experiencia no está indicada en el tratamiento del cáncer gástrico curable dado que no mejora el pronostico (168).

- El otro ensayo randomizado también multiinstitucional realizado por cirujanos asiáticos con especialización en cirugía gástrica muestra resultados paralelos sin diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos sometidos a D2 con respecto a los de D4 y tampoco recomiendan la linfadenectomía paraaortica (PAND) profilactica en el cáncer avanzado manteniendo la linfadenectomia D2 como cirugía estándar para el cáncer gástrico avanzado potencialmente curable (133).
- Un metanálisis reciente con más de 2000 pacientes comparando la linfadenectomía D2 con la PNAD concluye igualmente que los estudios previos, que aunque no van asociados a mayor morbimortalidad y aunque se considera una técnica segura en manos expertas no aporta ninguna ventaja en cuanto a supervivencia en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado (169).

Como conclusión la linfadenectomía de ganglios paraaorticos es segura en centros especializados pero no parece que aporte ningún beneficio de supervivencia a largo plazo al tratamiento con linfadenectomía D2 y se considera más una aproximación experimental y de ninguna manera se puede adoptar como tratamiento estándar y únicamente podría aportar algún beneficio mínimo en determinados pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado pero solo en centros con alto volumen de pacientes y realizadas por cirujanos especializados.

9.6. Terapia multimodal en cáncer gástrico resecable

En el caso de la enfermedad localizada cuando la cirugía está indicada hay 3 principales estrategias que se han explorado como tratamiento multimodal.

- Quimioterapia postoperatoria
- Quimioradioterapia postoperatoria
- Quimioterapia neoadyuvante.

Los datos actuales sugieren la posibilidad de diversas estrategias de Neoadyuvancia que están pendientes de más investigación .Estas estrategias incluyen:

- Quimioterapia neoadyuvante
- Quimiorradiación neoadyuvante
- Terapia perioperatoria intraperitoneal.

9.6.1. QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA

En Occidente y de los metaanálisis publicados y de estudios más recientes publicados sugieren que la quimioterapia adyuvante conlleva un beneficio marginal sobre la supervivencia de alrededor del 3-5% pero dicha mejora no ha podido ser demostrada en ningún ensayo randomizado fase III. Se precisan estudios amplios con mayor poder estadístico par obtener conclusiones claras (170).

El único ensayo claramente favorable a la quimioterapia adyuvante se realizó en Japón en pacientes con cáncer gástrico resecable (estadio II y III) comparando los beneficios de la quimioterapia adyuvante en pacientes randomizados a cirugía sola o con S-1 adyuvante (una flupirimidina oral) demostró una clara ventaja para el grupo de adyuvancia. Todos los pacientes fueron sometidos a una resección radical (D2 o más). El estudio se paró el primer año por la clara ventaja hacia el grupo que recibía S-1 (168).

9.6.2. QUIMIORADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

El papel de la quimioradioterapia adyuvante para el cáncer gástrico ganó popularidad después del estudio randomizado de Mc Donald que mostraba una mejora de la supervivencia después de radioterapia (45 Gy) más 3 ciclos de 5-FU y leucovorin en comparación con cirugía. La media de supervivencia para el grupo de cirugía sola era 27 meses comparado con 36 meses para el grupo de QT_RT.

La crítica fundamental a este ensayo es que aproximadamente la mitad de los pacientes fueron sometidos a una linfadenectomía incompleta (la mayoría tenía D0) por tanto la terapia adyuvante tendría ventajas en estos pacientes muchos de los cuales probablemente tendrían enfermedad residual ganglionar. En países Occidentales la terapia adyuvante se considera parte del tratamiento ya que la cifra real de R0 es subóptima. El papel de la terapia adyuvante después de una disección D2 no se ha ensayado (171).

Hoy en día solo se considera en casos de linfadenectomía inadecuada o después de una linfadenectomía D2 con elevado riesgo de recaída.

9.6.3. NEOADYUVANCIA

La neoadyuvancia tiene varias ventajas teóricas:

- La terapia puede disminuir el tamaño y la penetración tumoral en la pared y ayudar al “downstaging” del tumor permitiendo resección completa de tumores previamente considerados irresecables, es decir aumenta el porcentaje de resecciones R0.
- Los volúmenes de radiación son más precisos y los tejidos están mejor oxigenados cuando la RT se administra preoperatoriamente.
- La morbilidad postoperatoria y la significativa pérdida de peso de más del 10% excluye la administración de tratamiento adyuvante en más del 30% de los pacientes.
- El tratamiento neoadyuvante proporciona un mecanismo único in vivo para valorar la respuesta a agentes quimioterápicos y una oportunidad para estudiar los cambios moleculares con el tratamiento (172).

En los últimos 10 años 4 estudios investigan el papel de la QT neoadyuvante en el cáncer gástrico resecable. El más notable es el MEDICAL RESEARCH COUNCIL ADYUVANT GASTRIC INFUSIONAL CHEMOTHERAPY (MAGIC trial) publicado en 2006. Este estudio ha tenido un fuerte impacto en el manejo del cáncer gástrico resecable. 503 Pacientes se randomizaron a cirugía sola o 3 ciclos preoperatorios de epirubicina, cisplatino y 5 FU seguidos de cirugía y luego otros 3 ciclos postoperatorios. Con una media de seguimiento de 4 años había una mejora significativa de la supervivencia global a 5 años (36% frente a 23%) y del intervalo libre de enfermedad en los pacientes sometidos a QT perioperatoria sin afectar a la morbilidad postoperatoria (173). Estos resultados apoyan el uso de esta estrategia de tratamiento como una opción para los pacientes con cáncer gástrico resecable como alternativa a la Quimioradioterapia postoperatoria (esquema de Macdonald) (174).

En resumen el tratamiento Neoadyuvante se ha convertido en el estándar approach en muchos centros para pacientes con Ca gástrico localmente avanzado resecable (T3 cualquier N). La RT como parte del tratamiento neoadyuvante se reserva como una estrategia apropiada para tumores de la UGE o esófago distal (adenocarcinomas) aunque las indicaciones no están claras todavía (175).

10. PROGRAMA MARUYAMA

10.1. Concepto y diseño

El programa Maruyama consiste en una aplicación informática que permite definir la probabilidad de afectación metastásica de los diferentes grupos ganglionares que rodean al estómago en un paciente diagnosticado de adenocarcinoma gástrico, así como la supervivencia esperada y posible tipo de recidiva.

Este programa fue desarrollado en el Nacional Cáncer Center de Tokio, y se sigue empleando en la actualidad a nivel internacional.

Inicialmente se recogieron los datos de forma prospectiva en 3785 pacientes intervenidos con intención curativa en dicho centro desde 1968 hasta 1984; siendo las variables recogidas:

- Edad
- Sexo
- Tipo de tumor según la clasificación de Borrmann (I, II, III, IV) y de cáncer precoz (I, IIa,b ó c, III)
- Profundidad de invasión
- Localización
- Posición
- Diámetro del tumor primario
- Tipo histológico según la biopsia

La localización se especifica como tumores de tercio superior, medio e inferior; y para la posición tendremos tumores de curvatura menor, mayor, cara anterior o posterior.

A todos los pacientes se les realizó una linfadenectomía R2 (D2), siendo ampliada a niveles D3 ó D4 en los casos necesarios. Las adenopatías obtenidas fueron divididas desde la pieza de resección y clasificadas en los diferentes grupos anatómicos siguiendo la clasificación de la Japanese Research Society Gastric Cáncer (JRS GC) (44) (Figura 7).

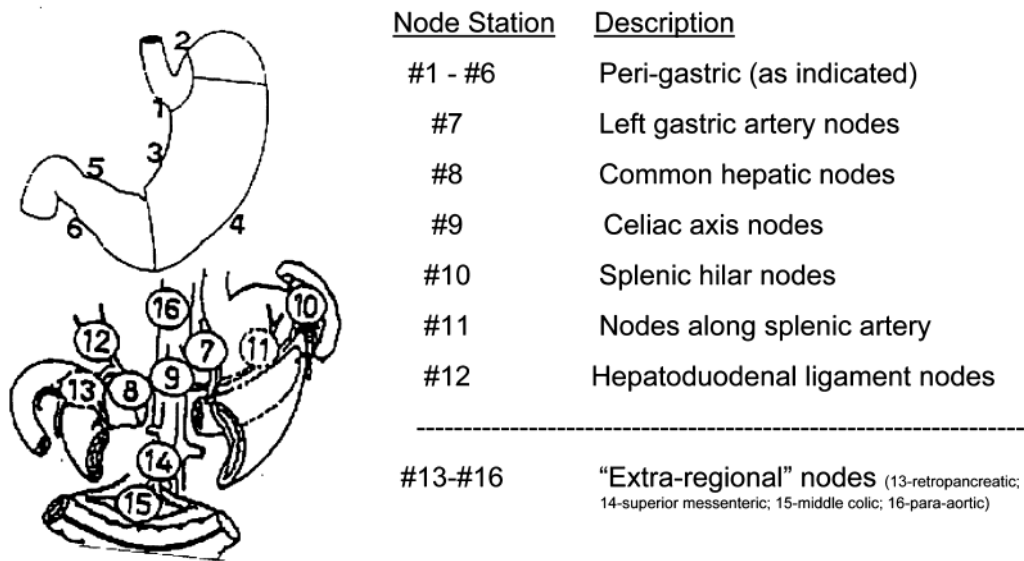


Figura 7. Grupos ganglionares según la Japanese Gastric Cancer Research Society 1998

Los pacientes fueron evaluados anualmente para determinar supervivencia y tipo de recidiva.

A partir de los datos obtenidos, el programa realiza una búsqueda del grupo de pacientes que presenta las mismas variables que el paciente al que queremos estudiar.

A continuación nos muestra en primer lugar la afectación ganglionar metastásica en los 16 grupos ganglionares estudiados del grupo de pacientes que coincide con el nuestro.

Esto nos permitiría estimar de forma preoperatoria la afectación ganglionar metastásica en nuestro paciente y por tanto "diseñar" una linfadenectomía "paciente dependiente" oncológicamente correcta (176).

También nos ofrece los datos relativos a supervivencia a cinco años para el grupo de pacientes que queremos, así como el tipo de recidiva más frecuente.

El programa fue inicialmente desarrollado en MS DOS/BASIC y presentado en 1984. Posteriormente, el programa fue mejorado realizando la versión para Windows **WinEstimate v. 2.5**. Esta versión recoge datos sobre 4302 pacientes operados entre 1968 y 1989, y es la empleada actualmente en práctica clínica (177).

Una vez diseñado el programa, los autores compararon los resultados de supervivencia y recidiva entre los períodos comprendidos entre 1974 y 1983, y entre 1984 y 1988. En este último período se realizó la cirugía dirigida por el programa Maruyama junto con marcaje ganglionar intraoperatorio con tinta china.

Los porcentajes de supervivencia acumulada a cinco años aumentaron de 90 a 95% para estadio I, de 76% a 82% en estadio II, de 51 a 57% en estadio III y de 13 a 17% en estadio IV; mientras que la recurrencia local disminuyó de 22 a 19% (178).

10.2. Validez: falsos negativos y valor predictivo negativo

La medida más importante de la seguridad del programa es el valor predictivo negativo, que indica el porcentaje de falsos negativos, es decir, el número de pacientes con metástasis en los grupos ganglionares resecaados que, según el programa no deberían presentar afectación tumoral.

Y por lo tanto, el número de pacientes a los que se practicaría una linfadenectomía inadecuada si la extensión del tratamiento quirúrgico que realizara se basara exclusivamente en las predicciones informatizadas.

Así el programa Maruyama ha sido validado a nivel internacional:

- Estudio Alemán:

En un estudio multicéntrico entre 1986 y 1989, 222 pacientes fueron intervenidos con intención curativa mediante cirugía y linfadenectomía D2.

En cuanto a la población de estudio, en el estudio de los grupos ganglionares se observaron diferencias entre la serie alemana y la japonesa del National Cáncer Center de Tokio en el número de ganglios obtenidos: 48 vs 30, porcentaje de pacientes sin afectación ganglionar (pN0): 30.6% vs 50%, pacientes con metástasis en los grupos 13 a 16 (pM lym): 24.4% vs 9.8; así como en el porcentaje de gastrectomías totales: 72 % vs 25%.

En cuanto a los porcentajes propuestos por el programa para los grupos ganglionares obtenidos, se observó como esta era el doble o triple sobre los porcentajes en la serie alemana, presentando una tasa de falsos negativos de 1,8% (4 pacientes).

Así la predicción de ausencia de metástasis fue correcta en 98.2% de la serie, siendo la exactitud para predecir metástasis 82%, 89% y 96% para los diferentes niveles ganglionares (N1: 1 a 6/ N2: 7 a 12/ N3: 13 a 16), con lo que establecen una buena capacidad de predicción de metástasis ganglionares del programa Maruyama en esta serie (179).

- Estudio Italiano:

Es un estudio multicéntrico sobre 282 pacientes operados entre 1989 y 1994. Mediante el estudio de sensibilidad y especificidad utilizando curvas ROC (Receiver operating characteristic), valora la predicción del programa Maruyama para los diferentes grupos ganglionares obtenidos.

Así se evidenció una buena predicción de metástasis ganglionares para los 16 grupos estudiados con un valor predictivo de ausencia de metástasis de 80%, si bien aparece un porcentaje de falsos negativos absoluto de 11,9 % sobre todo en grupos ganglionares N3. Este dato es atribuido al mayor porcentaje de linfadenectomías extendidas llevadas a cabo en la serie italiana frente a la japonesa.

La exactitud para predecir metástasis ganglionares fue de 83,4%, 81,6% y 72,4% para las diferentes estaciones ganglionares (N1: 1 a 6 / N2: 7 a 12 / N3: 13 a 16) con lo que plantean una buena capacidad de predicción para el primer y segundo nivel ganglionar (N1, N2) pero menor para el tercer nivel (N3).

Aunque sus resultados no son tan favorables como el estudio alemán, resalta la utilidad del programa excepto para linfadenectomías extensas (D3) (180).

- Estudio Esloveno:

Llevado a cabo en el hospital de Ljubljana, Slovenia. Recoge datos sobre 215 pacientes intervenidos entre 1993 y 1998 mediante resección gástrica y linfadenectomía D2.

Refiere una exactitud del programa Maruyama de 93% en tumores de tercio superior, 89% en tercio medio y 86% en tercio inferior, con un porcentaje de falsos negativos de 3% y un valor predictivo de ausencia de metástasis global de 94% (181).

10.3. Aplicación clínica: índice de maruyama

En USA también se evaluó el programa Maruyama con los datos del estudio INT 1006 (SWOG 9008) que evaluó la eficacia de la radio-quimioterapia adyuvante.

En este sentido, los resultados son discutibles debido a que solo 10 % de los pacientes fueron tratados con D2 y no fue posible conseguir datos anatomopatológicos suficientes (182).

A partir de este estudio, S. Hundahl realizó un trabajo para valorar el efecto de la linfadenectomía realizada en cuanto a pronóstico y supervivencia.

Para ello recogió datos sobre 553 pacientes y valoró la extensión de la linfadenectomía de acuerdo a los grupos definidos en las JRGCS, encontrando un porcentaje de linfadenectomías D0 de 54% y 10% de linfadenectomías D2.

A continuación aplicó el programa Maruyama en estos pacientes definiendo los porcentajes probables de afectación metastásica ganglionar. Comparando los datos del programa y los obtenidos de las linfadenectomías en los pacientes, estableció el **Índice de Maruyama sobre enfermedad no reseçada** como la suma de los porcentajes de los grupos ganglionares no reseçados.

Posteriormente estableció un punto de corte de **5 puntos** para valorar la supervivencia de los pacientes y observó una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia para pacientes con $MI < 5$ y ≥ 5 , siendo la peor supervivencia a partir de un IM > 140 puntos (Figura 8).

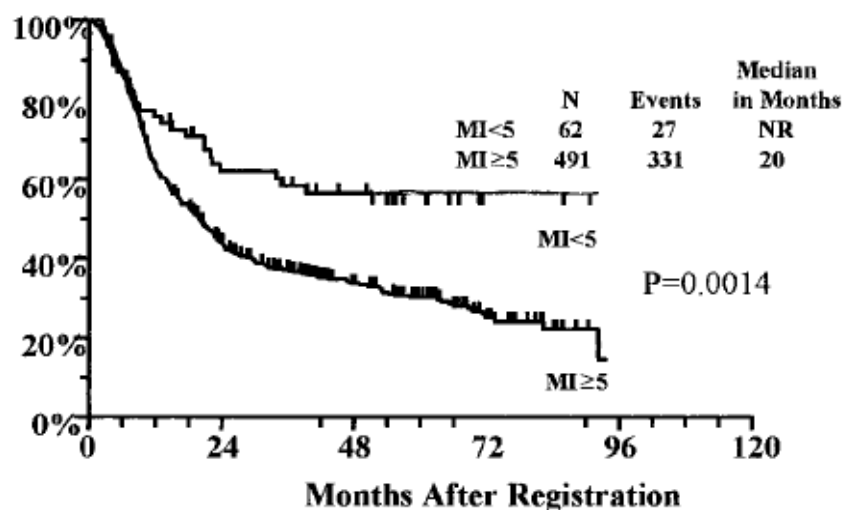


Figura 8. Supervivencia específica para Índice de Maruyama < 5 y ≥ 5 . Tomado de Hundahl et al. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(3):278-86.

Como se suponía por el porcentaje alto de linfadenectomías D0 y D1, generalmente aceptadas como inadecuadas, Hundhal pudo demostrar que el factor pronóstico independiente más potente era la enfermedad ganglionar residual secundaria a una linfadenectomía inadecuada.

Y esto se expuso en el IM, de manera que la mayoría de los pacientes sometidos a una linfadenectomía D2 tenían un IM < 5 , pero no había linfadenectomías D0 ó D1 con IM < 5 .

De esta manera concluye que el Índice de Maruyama es un factor pronóstico de supervivencia más relevante que el tipo de linfadenectomía, permitiendo realizar linfadenectomías más específicas, con menos morbilidad y oncológicamente correctas (182).

Este índice ha sido validado en otras series como la del estudio holandés de Bonenkamp.

En esta población a estudio, 69% de los pacientes son N0 frente a 15% de la población del estudio Americano INT 0116. Además en la mayoría de pacientes (n: 648), se realiza al menos una linfadenectomía D1, con un IM medio de 26 frente a un IM de 70 en el estudio americano (54% D0) (Figura 9).

Tras estudiar supervivencia y recidiva en pacientes con IM, concluyen que una cirugía con IM bajo se asocia con una mejor supervivencia para IM < 5 puntos y para diferentes intervalos de IM (Figura 21). Concluyen que el IM predice mejor la supervivencia que el nivel de linfadenectomía, si bien solo un 51% de las D2 cumplían el protocolo histológico por ausencia de adenopatías detectadas en dos o más grupos ganglionares que debían haberse obtenido (183, 184).

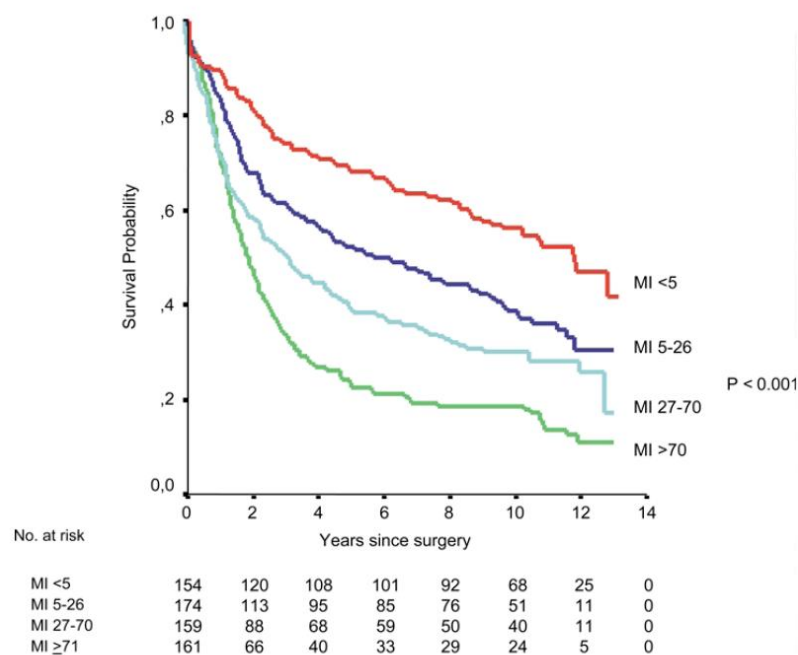


Figura 9. Peeters. Supervivencia específica en función de intervalos de Índice de Maruyama.

Tomado de Peeters et al. Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1-D2 trial. *World journal of surgery*. 2005; 29(12):1576-84.

Así, podemos plantear diferentes utilidades clínicas del programa Maruyama:

- Definición preoperatoria de las estaciones ganglionares con posible afectación metastásica y diseño de linfadenectomía “a medida”.
- Extirpación del Grupo 10 (hilio esplénico) y Grupo 11d (arteria esplénica distal): Incluida en la linfadenectomía D2 para tumores de tercio superior que invaden la curvatura mayor, según la guía japonesa para el tratamiento del cáncer gástrico. No se realiza habitualmente de rutina en países occidentales y actualmente la esplenectomía en tumores de tercio superior siendo evaluada en un estudio randomizado japonés pendiente de publicar resultados. (JCOG 0110 (124)).

- Extirpación del Grupo 13 (retro pancreáticos): Actualmente se consideran metastásicos, si bien podría tener valor su extirpación en tumores que invadan duodeno.
- Extirpación del Grupo 14 (vena mesentérica superior): Se realiza de forma rutinaria en Japón, si bien en la última edición de la guía japonesa para el tratamiento del cáncer gástrico, sólo se recomienda en tumores distales con sospecha de afectación metastásica en los ganglios subpilóricos (grupo 6).
- Determinación postoperatoria del IM en enfermedad no resecada para evaluar la radicalidad de la linfadenectomía realizada. Un IM alto puede condicionar un mal pronóstico y la indicación de tratamientos adyuvantes.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El índice de Maruyama es útil como Índice pronóstico de recidiva y supervivencia en pacientes intervenidos por adenocarcinoma gástrico.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Principal

2.1.1. VALORAR LA IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ÍNDICE DE MARUYAMA DE ENFERMEDAD NO RESECADA

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.2.2. DESCRIBIR LA PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA Y RECIDIVA EN NUESTRA SERIE ASÍ COMO LOS PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS CON LAS MISMAS.

2.2.3. ANALIZAR LA CORRELACIÓN DE LA PREDICCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES ENTRE EL PROGRAMA MARUYAMA Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA DE PACIENTES OPERADOS CON CÁNCER GÁSTRICO.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo de cohortes.

2. PERIODO DE ESTUDIO

- Periodo de inclusión de pacientes: 1 Abril 1998 – 31 Marzo 2008
- Periodo de seguimiento: Abril 1998 – 31 Enero 2012

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio se ha llevado a cabo en el **Hospital Universitario Fundación Alcorcón** de la red pública sanitaria española, (Area Sanitaria VIII de Madrid) hospital de referencia de los distritos sanitarios de Alcorcón y Navalcarnero de ambito rural y urbano y que abarca una población aproximada de 205000 habitantes.

Pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico sometidos a resección gástrica y linfadenectomía que cumplen los siguientes criterios:

3.1. Criterios de inclusión

- Sin enfermedad metastásica (M0)
- Pacientes R0, R1
- Seguimiento mínimo de 5 años

3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con tumores localizados en anástomosis gástro-entérica
- Pacientes en los que fue preciso realizar esofaguectomía
- Pacientes fallecidos en el postoperatorio.

4. MUESTRA

4.1. Tamaño muestral

La estimación del tamaño muestral se realizó en base a los estudios Hundahl et al. donde encuentran que el índice pronóstico es un factor de riesgo independiente en relación tanto con supervivencia (HR: 1,7) como en recidiva (HR: 1,9).

Se estimó el tamaño muestral para el HR menor, dado que se necesita un mayor tamaño muestral. Asumiendo un riesgo del 1,7, un porcentaje de pacientes con índice de Maruyama ≥ 5 del 70%, un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, el tamaño muestral fue de 130 pacientes.

4.2. Método de muestreo

Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva una vez diagnosticados del adenocarcinoma gástricos.

5. VARIABLES DE ESTUDIO

5.1 Variables dependientes

5.1.1. MORTALIDAD

- Vivo : Sí/No
- Causa fallecimiento (natural/tumoral)
- Situación final
 - Vivo
 - Fallecido por tumor
 - Fallecido por otra causa
 - Perdido

5.1.2. RECIDIVA

- Sí/No
- Tipo recidiva:
 - Local: adenopatías regionales, lecho tumoral, anastomosis gastro-entérica o esófago entérica y a nivel de la sutura duodenal.
 - A distancia: Peritoneal, hepática o sistémica.
 - Combinada: local y a distancia.
- Intervalo libre de enfermedad (meses).

5.2. Variables independientes

5.2.1. ÍNDICE DE MARUYAMA

A partir de la aplicación del programa Maruyama se define la probabilidad de afectación metastásica de las 12 estaciones ganglionares perigástricas. Comparando los datos del programa y los obtenidos de las linfadenectomías en los pacientes, se define el Índice de Maruyama sobre enfermedad no reseca como la suma de los porcentajes de los grupos ganglionares no resecaos.

5.3. Covariables

5.3.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLOGICAS

Comprenden los datos de filiación del paciente y comorbilidades

- Nombre y 2 apellidos.
- Número de registro (y número de historia clínica).
- Edad: fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Comorbilidades: HTA, ICC, Cardiopatía Isquémica, Arteriopatía periférica, EPOC, IRC, ACVA, DMNID, DMNID, Hipercolesterolemia.

5.3.2. VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS

Son las relativas al estudio convencional de la pieza quirúrgica y comprende el estudio macro y microscópico y la estadificación patológica según dicta la TNM 6ª edición (vigente en el momento del estudio). Las variables se han actualizado también según la 7ª edición TNM (actual).

5.3.2.1. Macroscópicas

- Localización del tumor:
 - Tercio proximal.
 - Tercio medio.
 - Tercio distal.
 - Unión esófago-gástrica tipo II-III.
 - Extenso / Linitis plástica.

- Tipo de Tumor
 - Precoz: Clasificación según la Sociedad Endoscópica Japonesa.
 - I: Protruyente.
 - IIa: Superficial elevado.
 - IIb: Superficial plano.
 - IIc: Superficial excavado.
 - III: Excavado.

 - Avanzado: Clasificación de Borrmann:
 - I: polipoide (circumscrito, sin ulceración).
 - II: polipoide-ulcerado (bien delimitado, borde elevado).
 - III: ulcerado-infiltrativo (mal delimitado).
 - IV: difuso.

- Tamaño tumoral (cm).

- Margénes tumorales (mm).
 - Margen proximal.
 - Margen distal.
 - Margen radial (omental).

- Número de adenopatías obtenidas en cada paciente.

- Estudio por grupos ganglionares 1 a 12:
 - Resección del grupo ganglionar: Si / No
 - Número de adenopatías obtenidas en cada grupo.

5.3.2.2. Microcópicas

- Tipo histológico según la OMS.
 - Adenocarcinoma sin definir
 - Adenocarcinoma tubular
 - Adenocarcinoma tubulo-papilar
 - Carcinoma de células en anillo sello (más del 50% de células anillo sello)
 - Indiferenciado
 - Mucinoso
- Clasificación de Laurèn
 - Intestinal
 - Difuso
 - Indeterminado
- Grado histológico:
 - Bien diferenciado (G1)
 - Moderadamente diferenciado (G2)
 - Poco diferenciado (G3)
 - Indiferenciado (G4)
- Invasión venosa / neural
 - Invasión linfática.
 - Infiltración venosa.
 - Invasión perineural.
- Número de adenopatías metastásicas en cada paciente.
- Estudio por grupos ganglionares 1 a 12:
 - Número de adenopatías metastásicas en cada grupo.

- Enfermedad residual según la UICCR
 - R0: Ausencia de enfermedad residual.
 - R1: Presencia de enfermedad residual microscópica.

5.3.2.3. Estadificación Anatomopatológica. TNM

La estadificación anatomopatológica se ha realizado siguiendo la clasificación de la Union Internacionale Contre le Cáncer (UICC) y el American Joint Committee on Cáncer (AJCC). Durante el estudio estuvo vigente la 6ª edición de esta clasificación TNM y como desde el año 2010 está vigente la 7ª edición, se han utilizado ambas. Los 3 factores determinantes, de la clasificación TNM, relacionados con el tumor son:

- la profundidad de la infiltración tumoral de la pared gástrica (pT).
- la afectación ganglionar (pN).
- la detección de metástasis a distancia (M).

Fueron incluidos en el estudio los pacientes clasificados como **pTx, Nx, M0**.

En la tabla 11 se resume la estadificación de los pacientes según ambas ediciones TNM (6ª y 7ª).

**Tabla 11 .Estadificación anatomopatológica 6ª y 7ª edición de la TNM
(No incluimos pacientes con afectación metastásica a distancia M1)**

INFILTRACIÓN Pt		
6ª edición		7ª edición
T1	(m/sm)*	T1
T2a	(muscular)	T2
T2b	(subserosa)	T3
T3	(serosa)	T4a
T4	(órganos)	T4b

(m/sm)*: mucosa/submucosa

AFECTACION GANGLIONAR			
pN			
6º edición		7º edición	
N0	0	N0	
N1	1-2	N1	
	3-6	N2	
N2	7-15	N3a	
N3	>16	N3b	

ESTADIO			
TNM			
6º edición		7º edición	
IA	(T1N0)	IA	(T1N0)
IB	(T1N1,T2aN0,T2bN0)	IB	(T2N0, T1N1)
II	(T1N2,T2a-bN1,T3N0)	IIA	(T1N2,T2N1,T3N0)
IIIA	(T2a-bN2,T3N1,T4N0)	IIB	(T2N2,T3N1,T4aN0)
IIIB	(T3N2)	IIIA	(T2N3,T3N2,T4AN1)
IV	(T4 N1-3, T1-4N3)	IIIB	(T3N3,T4aN2,T4bN0-1)
		IIIC	(T4aN3,T4bN2-3)

5.3.3. VARIABLES QUIRÚRGICAS

Registro del protocolo quirúrgico y curso postoperatorio, con las fechas y datos más relevantes:

- Fecha de la intervención
- Tipo de resección gástrica
- *Gastrectomía subtotal*

Se realizó laparotomía media supraumbilical en casi todos los pacientes, aunque también una laparotomía subcostal bilateral (Incisión de Chevron) o laparotomía subcostal con extensión a xifoides. Se realizó exploración exhaustiva de la cavidad peritoneal para valorar la reseabilidad. La gastrectomía subtotal se ha empleado en pacientes con carcinoma gástrico de tercio distal y medio, asegurando un margen proximal de 5 cm.

Se comenzó con la extirpación del omento mayor, separándolo del plano avascular en la unión con el colon transversal. Disección y ligadura de la arteria y vena gastroepiplóica derecha (exponiendo la arteria gastroduodenal en el borde anterior del páncreas que es el nivel que marca el punto de sección para el muñón duodenal y el inicio de la linfadenectomía).

Sección con sutura mecánica (sin invaginación del muñon duodenal) inmediatamente distal al píloro en cánceres proximales y aproximadamente 3 cm. distal al píloro en tumores distales.

Se continúa con la disección en bloque del tejido areolar y linfático que incluye los ganglios laterales al margen portal izquierdo hasta la bifurcación de la arteria hepática, continuando a lo largo de la arteria hepática propia y común hacia el tronco celíaco y el origen de la arteria gástrica izquierda que se liga en su origen (junto a la vena gástrica izquierda) completando la linfadenectomía. Disección de toda la curvatura mayor con sección de los vasos cortos hasta el nivel de sección del margen proximal gástrico, preservando a los menos 1 o 2 vasos cortos para evitar la isquemia del remanente gástrico. La disección gástrica se efectuó siempre con un aparato de sutura mecánica a aprox. 2-3 cm. de la unión esofagogástrica, medidos en la curvadura menor.

- *Gastrectomía total*

La incisión es similar a la empleada en la gastrectomía subtotal. La sección proximal se lleva a cabo a nivel del esófago distal para lo cual es útil la sección de las ramas terminales del n. vago derecho e izquierdo (vagotomía troncular bilateral). La linfadenectomía es similar a la efectuada en la gastrectomía subtotal, finalizando esta a nivel de curvadura menor a la altura del pilar diafragmático derecho, pero incluyendo los ganglios paracardiales izquierdos y derechos. Solo se efectuó pancreato-esplenectomía cuando había sospecha de afectación macroscópica por el tumor primario o ganglionar, pero nunca en el seno de la linfadenectomía D2.

- *Gastrectomía total ampliada a esófago distal*

En tumores de la UEG tipo II (cardial puro) y tipo III (subcardial), la incisión vertical del hiato (frenotomía) previa ligadura de la vena diafragmática, permite el acceso al mediastino inferior y exponer el esófago distal logrando márgenes proximales de resección seguros.

- *Reconstrucción postgastrectomía*

En pacientes sometidos a gastrectomía total se reconstruyó el tránsito con esofagoyeyunostomía, mediante sutura circular mecánica, sobre asa en "Y" de Roux, ascendida por vía transmesocólica. La sección yeyunal se efectuó aproximadamente a 40 del ángulo de Treitz y la anastomosis de "pie de asa" (yeyuno-yeyunostomía) aproximadamente a 40-50 cm, para evitar el reflujo biliar (figura 13).

En pacientes a los que se realizó gastrectomía subtotal, la reconstrucción fué mediante gatroeyunostomía termino-lateral, sobre asa en "Y" de Roux, ascendida por vía transmesocólica.

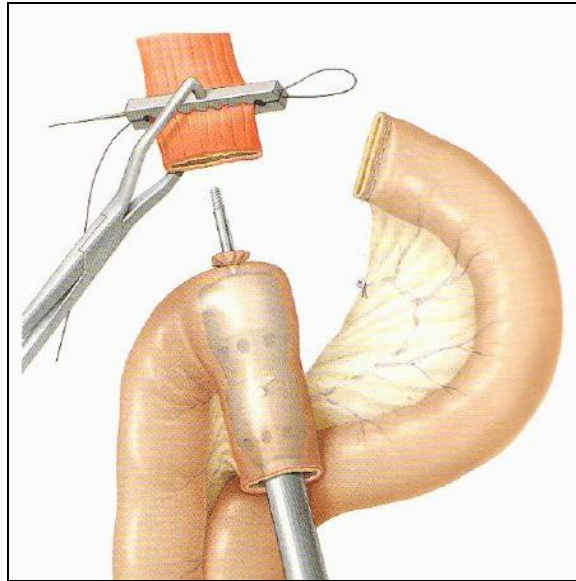


Figura 10 .Anastomosis esofagoyeyunal mecánica

- Linfadenectomía

- Según extensión: Tipo D0, D1, D2.

- *Linfadenectomía D0*

Extirpación con el estómago de grupos ganglionares perigástricos sin llegar a completar el nivel I (grupos 1-6).

- *Linfadenectomía D1*

Extirpación en bloque con el estómago de los grupos ganglionares perigástricos nivel I (grupos 1-6).

- *Linfadenectomía D2*

Extirpación en bloque con el estómago de los grupos ganglionares perigástricos nivel I (grupos 1-6), además del nivel II: a. gástrica izquierda (estación 7), arteria hepática común (estación 8), tronco celíaco (estación 9) y ligamento hepatoduodenal (estación 12) (figuras 11 y 12).

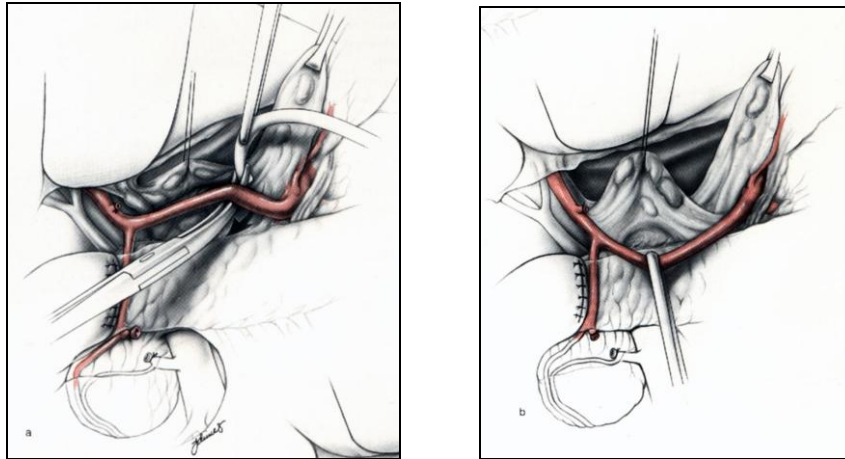


Figura 11 .Linfadenectomía a. hepática: grupo 8ª (anterior) y 8p (posterior)

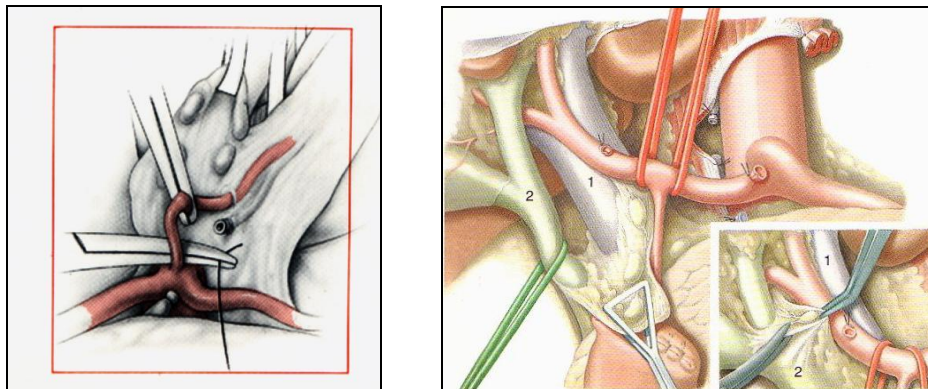


Figura 12. Linfadenectomía tronco celiaco (grupo 9) y ligamento hepatoduodenal (grupo 12)

- Linfadenectomía Radical: más de 25 adenopatías obtenidas. Sí / No.
- Procedimientos asociados:

En los tumores proximales, y en caso de afectación ganglionar macroscópica a lo largo de la a. esplénica, se incluyen los ganglios del hilio esplénico (estación 10) y arteria esplénica (estación 11) realizando la “*esplenectomía con presevación pancreática*” (descrita por Maruyama) que evita la morbilidad derivada de asocia pancreatomectomía distal. En casos con infiltración pancreática se efectúa pancreato-esplenectomía en bloque.

- Esplenectomía oncológica: Sí / No
- Esplenectomía incidental : Sí / No
- Pancreatectomía : Sí / No
- Complicaciones quirúrgicas postoperatorias
 - Dehiscencia de anastomótica: Sí / No
 - Dehiscencia duodenal: Sí / No

- Dehiscencia pie de asa: Sí / No
 - Derrame pleural: Sí / No
 - Infección herida: Sí / No
 - Absceso intraabdominal: Sí / No
 - Absceso de pared: Sí / No
 - Absceso subfrénico: Sí / No
 - Evisceración: Sí / No
 - Fístula pancreática: Sí / No
 - Fístula quillosa: Sí / No
 - Pancreatitis: Sí / No
 - Perforación de colon: Sí / No
 - Rotura esplénica diferida: Sí / No
 - Hemorragia digestiva: Sí / No
 - Hematoma pared: Sí / No
 - Seroma herida: Sí / No
- Reintervención:
 - Sí/No
 - Tratamientos complementarios
 - Neoadyuvancia: Sí / No
 - Adyuvancia: Sí / No
 - Estancia postoperatoria (días)

5.3.4. VARIABLES DE SEGUIMIENTO

- Fecha última revisión
- Fecha recidiva
- Fecha fallecimiento

5.3.5. VARIABLES DEL PROGRAMA MARUYAMA

- Índice pronóstico

Punto de corte de **5 puntos** del índice de Maruyama establecido por Hundahl (182) para valorar la supervivencia de los pacientes, observando una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia para pacientes con $MI < 5$ y ≥ 5 .

- Probabilidad de supervivencia a los 5 años
- Afectación metastásica ganglionar: Probabilidad de afectación metastásica para las estaciones ganglionares 1 a 12.

6. FUENTE Y RECOGIDA DE DATOS

Los datos se recogieron de la Historia Clínica Electrónica en una base de datos diseñada para la introducción de los mismos en el programa File Maker Pro 7. A su vez, la estimación del índice de Maruyama se obtuvo a partir del programa de Maruyama (programa WinEstimate v. 2.5. Windows versión CD-ROM).

7. FASES DEL ESTUDIO

7.1. Diagnóstico preoperatorio

Este hospital cuenta con protocolos diagnósticos, quirúrgicos y de estudio anatomopatológico estandarizados. La intervención quirúrgica, el seguimiento y control en consulta del paciente fueron realizadas por el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, y supervisado por un cirujano dedicado a la cirugía esofagogástrica.

7.1.1. HISTORIA CLÍNICA

Incluye datos de filiación del paciente, anamnesis completa, exploración física y estudio preoperatorio completo con marcadores tumorales.

7.1.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de la neoplasia gástrica se realizó en todos los pacientes mediante *endoscopia digestiva* alta: especificando tamaño de la lesión, tipo de Borrmann, localización (tercio proximal, medio, distal, de la unión gastroesofágica o linitis plástica) y realizando *biopsias para determinar* tipo y grado histológico, grado de diferenciación y tipo de Laurèn.

Con la *ecoendoscopia* se valoró la penetración tumoral (uT) en la pared gástrica y la presencia de adenopatías sospechosas (uN) y con el *TAC abdominopelvico* se descartaron metástasis a distancia.

Se completó la estadificación preoperatoria con *laparoscopia y citología* de lavado peritoneal en pacientes con cáncer gástrico avanzado (uT3/4N+) para descartar carcinomatosis y efectuar quimioterapia neoadyuvante.

7.2. Intervención y curso postoperatorio

Todos los pacientes candidatos a cirugía firmaron el consentimiento informado para resección gástrica, realizándose reserva de hemoderivados para la cirugía.

7.2.1. PREPARACIÓN PREOPERATORIA

El paciente fué derivado a consulta preanestésica como para los procedimientos de cirugía abdominal mayor: valoración de comorbilidades (patología cardiopulmonar, renal) y control de medicación habitual del paciente, exploración física y estimación del riesgo anestésico (ASA).

Valoración del estado nutricional del paciente y soporte en caso de desnutrición.

El paciente ingresó el mismo día de la intervención o 24 horas antes de la cirugía si precisaba algún control o ajuste de su medicación. Se administró una dosis profiláctica de antibiótico 30 minutos antes del inicio de la intervención según protocolo de profilaxis antibiótica dictada por el hospital y no se continuó en el postoperatorio.

7.2.2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

En todos los pacientes se llevó a cabo cirugía con intención curativa.

El tipo de incisión varió en función de las características del paciente, localización tumoral o preferencia del cirujano, aunque la mayoría fueron sometidos a laparotomía media.

Después de la valoración de la resecabilidad del tumor se procedió a realizar la gastrectomía con linfadenectomía (siempre que fuera posible en bloque); en función de la localización y de las características del tumor se efectuó gastrectomía total o subtotal para obtener márgenes oncológicamente correctos (tabla 12).

Tabla 12. Elección del tipo de gastrectomía en función de la localización tumoral

Cáncer distal y de tercio medio	si margen proximal > 5cm	Gastrectomía subtotal con linfadenectomía
	si margen proximal < 5 cm	Gastrectomía total con linfadenectomía
Cáncer proximal		Gastrectomía total con linfadenectomía
Cáncer UEG* tipo II Siewert		Gastrectomía total ampliada a esófago distal con linfadenectomía

UEG* unión esofagogástrica

7.2.3. CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Los pacientes sometidos a gastrectomía total ampliada a esófago distal permanecieron en UCI en postoperatorio inmediato así como aquellos pacientes con comorbilidad importante. Se pautó analgesia epidural en el postoperatorio inmediato. En pacientes con gastrectomía subtotal se retiró la SNG de descompresión a las 48 horas del postoperatorio con inicio de la tolerancia oral al 3º-4º día y dieta progresiva de gastrectomía según tolerancia. En pacientes sometidos a gastrectomía total o total ampliada a esófago distal el inicio de la ingesta se realizó al 5º día. Se realizó un registro pormenorizado de las complicaciones y las acciones emprendidas para solucionarlas.

7.3. Estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas

El estudio de las piezas quirúrgicas se ha realizado por patólogos adscrito al Servicio de Anatomía Patológica de la Fundación Hospital Alcorcón, siguiendo el protocolo para estudio de cáncer gástrico del Colegio Americano de Patólogos (ACP).

Comprende el análisis de la resección gástrica y linfadenectomía e incluye: descripción macroscópica, microscópica y estadificación patológica (TNM 6ª y 7ª edición).

Para el estudio microscópico se realizó el examen convencional de la pieza con hematoxilina/eosina: fijación en formol, inclusión en parafina para obtención de los bloques, cortes de los mismos con microtomo y tinción con hematoxilina/eosina para estudio histológico.

7.4. Seguimiento y control en consulta

El seguimiento se realizó en las consultas externas del servicio de cirugía general del hospital participante y siguiendo el protocolo de seguimiento de cáncer gástrico con revisiones cada 3 meses durante el primer año, posteriormente cada 6 meses en el segundo año y anual después hasta los 5 años (esquema en tabla 13).

Tabla 13. Esquema de seguimiento de los pacientes en consultas externas

MESES	4	8	12	18	24	30	36	48	60
Hemograma, perfil hepático, CEA, CA19-9, proteínas totales	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rx torax			+		+		+	+	+
Eco abdominal -TAC		+	+		+		+	+	+
Endoscopia			+		+			+	

Gammagrafía ósea si fosfatasa alcalina alta o dolor óseo

En las sucesivas revisiones de los pacientes se efectuó además:

- Control nutricional y de calidad de vida del paciente.
- Verificación de la administración de Vit B12 cada 3 meses.
- Consejos higiénico-dietéticos para pacientes sometidos a gastrectomía.
- Detección y especificación de los patrones clínicos de recidiva y supervivencia mediante registro en cada revisión del estado del paciente (fecha de última consulta, fecha de recidiva y tipo de recidiva).

7.5. Datos de Supervivencia

- La fecha de fallecimiento y el motivo del mismo se obtuvieron o bien por llamada telefónica o estudio de la historia clínica electrónica.

7.6. Aplicación del Programa Maruyama (Winestimate)

7.6.1. CONCEPTO

El programa Winestimate o Maruyama consiste en una aplicación informática que permite definir la probabilidad de afectación metastásica de los diferentes grupos ganglionares que rodean al estómago en un paciente diagnosticado de adenocarcinoma gástrico, así como la supervivencia esperada a cinco años de seguimiento y posible tipo de recidiva.

Mediante la introducción de ocho variables referentes al paciente y tumor, el programa proporciona los resultados antes referidos, de acuerdo a los datos de 4302 pacientes operados entre 1968 y 1989 en el Nacional Cáncer Center de Tokio.

Las variables recogidas son:

- Edad
- Sexo
- Tipo de tumor según la clasificación de Borrmann (I, II, III, IV) y de cáncer precoz (I, IIa, b ó c, III)
- Profundidad de invasión
- Localización
- Posición
- Diámetro del tumor primario
- Tipo histológico según la biopsia

La localización se especifica como tumores de tercio superior, medio e inferior; y para la posición tendremos tumores de curvatura menor, mayor, cara anterior o posterior.

7.6.2. MANEJO DEL PROGRAMA

7.6.2.1. Introducción de datos

7.6.2.1.1. Registro y datos de filiación

Una vez se accede a la página de datos (Figura 13), lo primero es aportar un número de registro, nombre y apellido del paciente, sexo y edad (*Registration number, Name, Forename, sex, age*).

Marcando el icono de información que aparece a continuación del texto "*Registration number*", (Figura 14) aparecerá un texto de información en el que nos recomienda identificar a los pacientes mediante el primer apellido y el año de nacimiento. También el programa acepta otros formatos (nº de registro, historia clínica,...)

The screenshot shows the WinEstimate application window with a menu bar (File, Settings, Help) and a form for data entry. The form contains the following fields and options:

- Registration number:** A text input field.
- Name, Forename:** A text input field.
- Sex:** Radio buttons for female and male.
- Age:** A text input field followed by the word "years".
- Type of cancer:** Radio buttons for E1, 2A, 2B, 2C, E3, B1, B2, B3, B4.
- Depth of invasion:** Radio buttons for MM, SM, PM, SS, S1, S2, S3.
- Maximal diameter:** A text input field followed by "mm".
- Location:** Radio buttons for C, M, A.
- Position:** Radio buttons for L, G, A, P, C.
- Histological type:** Radio buttons for PAP, WEL, MOD, POR, SIG, MUC.

At the bottom of the form are five buttons: Quit, Zoom, Export..., Back, and Next.

Figura 13. Introducción de datos socio demográficos en el Programa Winestimate

Registration Number

For registration please enter the patients sumame and the year of birth. The registration number will also be the file name where the results of the computer analysis can be stored.

All files are located in the folder
"WinEstimate Bilder".

Example:

Name: Basinger, Kim

Date of birth: April 14th 1967

Figura 14. Anexo informativo Programa Winestimate. Datos de filiación

7.6.2.1.2. Tipo de tumor (type of cáncer)

A continuación introducimos en la página principal (Figura 15) el tipo de tumor. Aquí tenemos dos apartados; uno para tumores precoces y otro par tumores avanzados (Figura 16).

Marcando el icono de información situado a continuación del texto "Type of cáncer", aparecen la clasificación macroscópica de la Sociedad Japonesa de Endoscopia para el cáncer precoz, y la clasificación de Borrmann para el cáncer avanzado

The screenshot shows the WinEstimate software window with the following fields and options:

- Registration number:** Text input field.
- Name, Forename:** Text input field.
- Sex:** Radio buttons for female and male.
- Age:** Text input field followed by "years".
- Type of cancer:** Radio buttons for E1, 2A, 2B, 2C, E3, B1, B2, B3, B4.
- Depth of invasion:** Radio buttons for MM, SM, PM, SS, S1, S2, S3.
- Maximal diameter:** Text input field followed by "mm".
- Location:** Radio buttons for C, M, A.
- Position:** Radio buttons for L, G, A, P, C.
- Histological type:** Radio buttons for PAP, WEL, MOD, POP, SIG, MUC.

At the bottom, there are buttons for Quit, Zoom, Export..., Back, and Next.

Figura 15. Introducción del dato: Tipo de tumor en el Programa Winestimate

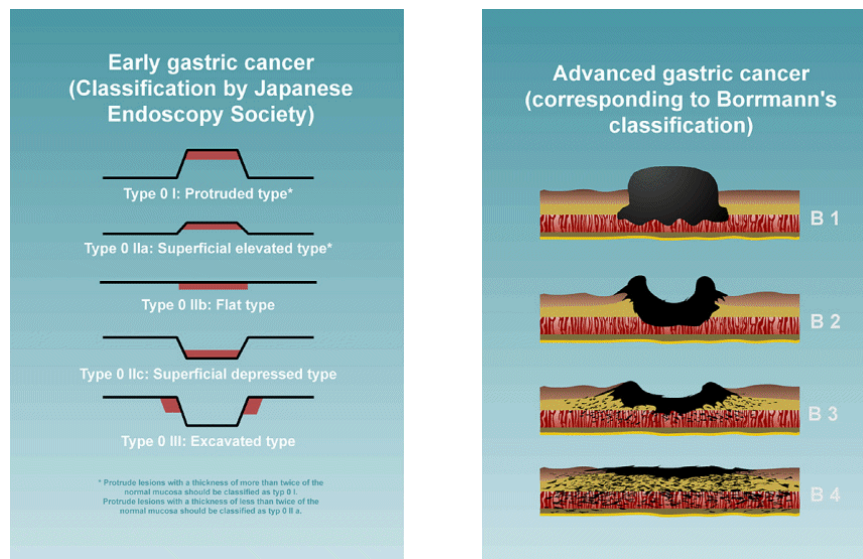


Figura 16. Clasificación para el cáncer precoz y avanzado en el Programa Winestimate

7.6.2.1.3. Profundidad de la invasión tumoral (depth of invasion)

El siguiente apartado en la página principal (Figura 17) es el referente al grado de penetración tumoral de la pared. También se acompaña de un icono informativo (Figura 18) en el cual se muestra una tabla y su equivalencia con las siglas que aparecen en la página principal (Tabla 14).

The screenshot shows the WinEstimate software window with the following fields and options:

- Registration number:** A text input field.
- Name, Forename:** A text input field.
- Sex:** Radio buttons for female and male.
- Age:** A text input field followed by the word "years".
- Type of cancer:** Radio buttons for E1, 2A, 2B, 2C, E3, B1, B2, B3, and B4.
- Depth of invasion:** Radio buttons for MM, SM, PM, SS, S1, S2, and S3.
- Maximal diameter:** A text input field followed by "mm".
- Location:** Radio buttons for C, M, and A.
- Position:** Radio buttons for L, G, A, P, and C.
- Histological type:** Radio buttons for PAP, WEL, MOD, POR, SIG, and MUC.

At the bottom of the window, there are five buttons: "Quit", "Zoom", "Export...", "Back", and "Next".

Figura 17. Introducción del dato: Tipo de tumor en el Programa Winestimate

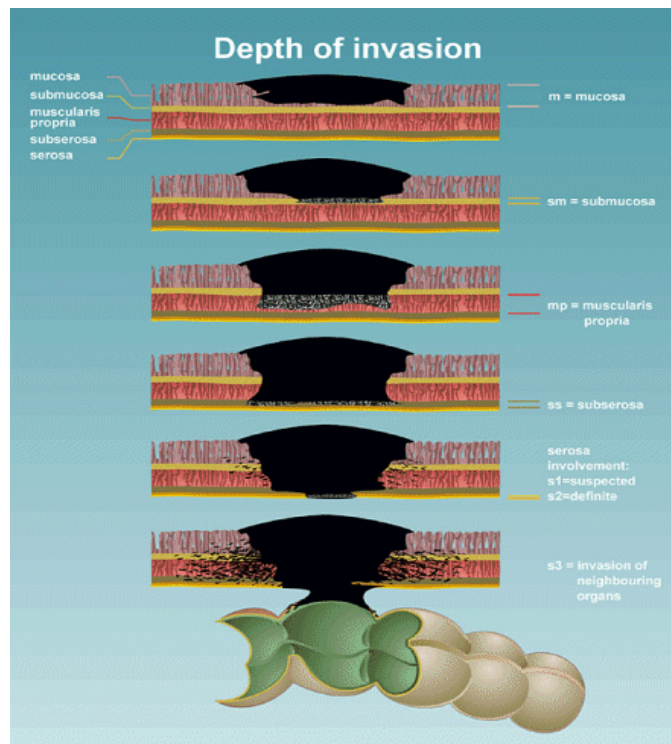


Figura 18. Grados de invasión tumoral en el Programa Winestimate

Tabla 14. Profundidad de invasión en el Programa Winestimate. Equivalencia en castellano

MM	Mucosa
SM	Submucosa
PM	Muscularis propria
SS	Subserosa
S1	Invasión de la serosa probable
S2	Invasión de la serosa segura
S3	Invasión de órganos vecinos

7.6.2.1.4 Diámetro tumoral máximo (maximal diameter): en milímetros

A continuación introducimos el dato relativo al diámetro tumoral máximo en milímetros tal como aparece en la página principal (Figura 19)

The screenshot shows the WinEstimate software window with the following fields and options:

- Registration number: [text input]
- Name, Forename: [text input]
- Sex: female male
- Age: [text input] years
- Type of cancer: E1 2A 2B 2C E3 B1 B2 B3 B4
- Depth of invasion: MM SM PM SS S1 S2 S3
- Maximal diameter: [text input] mm
- Location: C M A
- Position: L G A P C
- Histological type: PAP WEL MOD POR SIG MUC

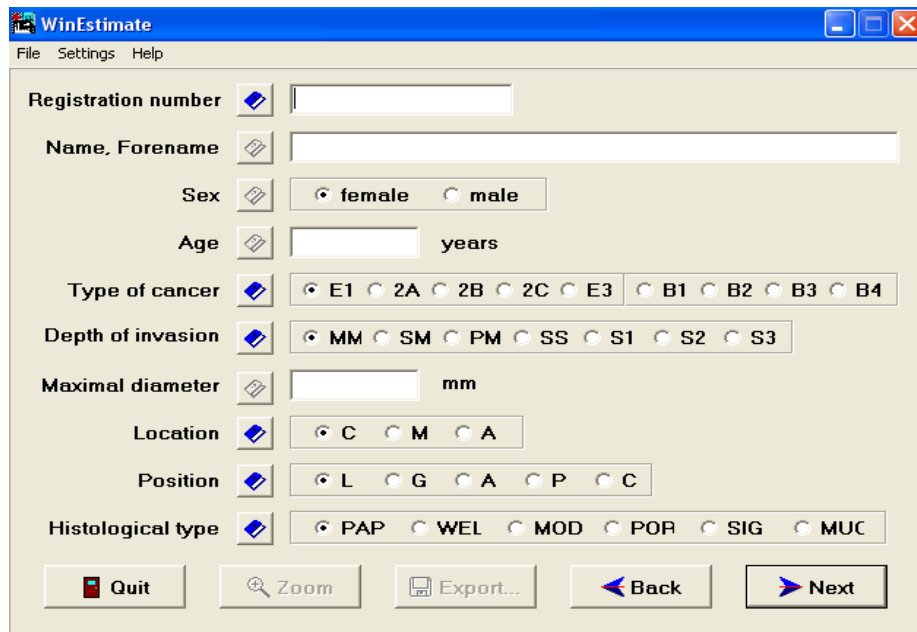
Buttons at the bottom: Quit, Zoom, Export..., Back, Next.

Figura 19. Introducción del dato: Diámetro tumoral en el Programa Winestimate

7.6.2.1.5 Localización del tumor (location)

En este apartado introducimos la localización del tumor de acuerdo con la posición en sentido cráneo-caudal (Figura 20).

Para ello el icono informativo (Figura 21) nos aporta un gráfico del estómago dividido en tres compartimentos equivalentes con las siglas del programa C / M / A (Tabla 15).



The screenshot shows the WinEstimate software window with the following fields and options:

- Registration number: [text input]
- Name, Forename: [text input]
- Sex: female male
- Age: [text input] years
- Type of cancer: E1 2A 2B 2C E3 B1 B2 B3 B4
- Depth of invasion: MM SM PM SS S1 S2 S3
- Maximal diameter: [text input] mm
- Location: C M A
- Position: L G A P C
- Histological type: PAP WEL MOD POP SIG MUC

Buttons at the bottom: Quit, Zoom, Export..., Back, Next.

Figura 20. Introducción del dato: Localización del tumor en el Programa Winestimate

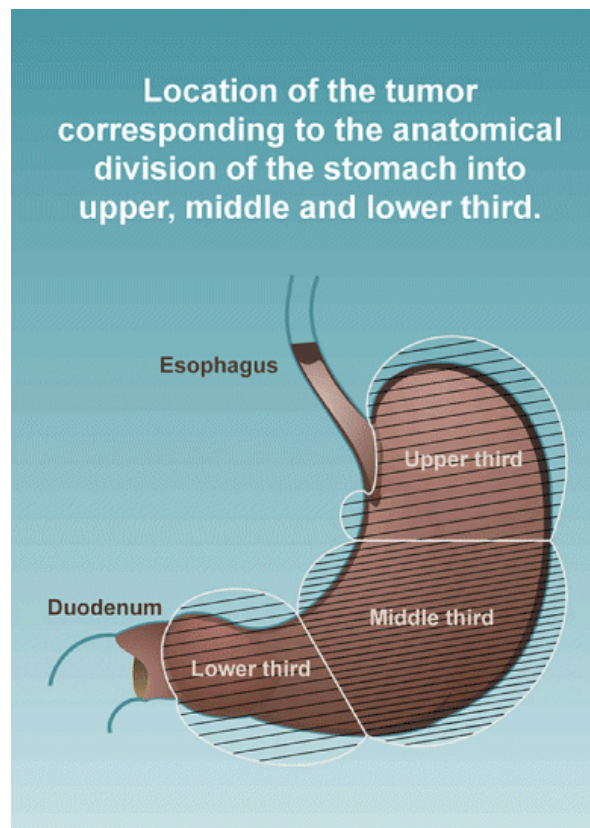


Figura 21. Localización del tumor en el Programa Winestimate.

Tabla 15. Localización del tumor en el Programa Winestimate. Equivalencia en castellano

C / Cardial	Upper Third	Tercio superior
M / Medium	Middle Third	Tercio medio
A / Antral	Lower Third	Tercio inferior

7.6.2.1.6. Posición del tumor (position)

De acuerdo a la sección transversal del estómago la posición del tumor puede presentar cinco posiciones representadas con las letras L / G / A / P / C que se deben cumplimentar en el programa (Figura 22).

Mediante el icono informativo podemos acceder a un grafico (Figura 23) en el que se nos muestran estas posiciones (Tabla 16).

The screenshot shows the WinEstimate software window with the following fields and options:

- Registration number: [text input]
- Name, Forename: [text input]
- Sex: female male
- Age: [text input] years
- Type of cancer: E1 2A 2B 2C E3 B1 B2 B3 B4
- Depth of invasion: MM SM PM SS S1 S2 S3
- Maximal diameter: [text input] mm
- Location: C M A
- Position: L G A P C
- Histological type: PAP WEL MOD POR SIG MUC

Buttons at the bottom: Quit, Zoom, Export..., Back, Next.

Figura 22. Introducción del dato: Posición del tumor en el Programa Winestimate

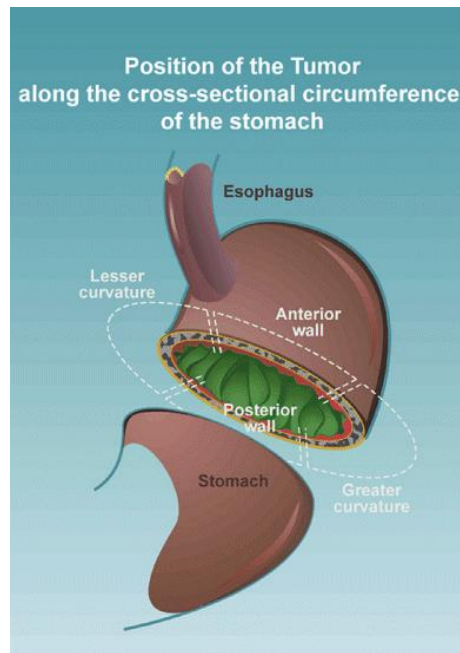


Figura 23. Posición del tumor en el Programa Winestimate

Tabla 16. Posición del tumor. Equivalencia en castellano

L	Lesser curvature	Curvadura menor
G	Greater curvature	Curvadura mayor
A	Anterior wall	Cara anterior
P	Posterior wall	Cara posterior
C	Circunferential	Circunferencial

7.6.2.1.7. Tipo histológico (histological type)

En el último apartado de la página principal (Figura 24) se introduce el tipo histológico que viene definido siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Japonesa para la Investigación en Cáncer Gástrico (Clasificación Japonesa para el cáncer gástrico de 1995, 1ª edición).

Mediante el icono informativo (Tabla 17) accedemos a las definiciones de los diferentes tipos histológicos y las siglas que los representan en el programa.

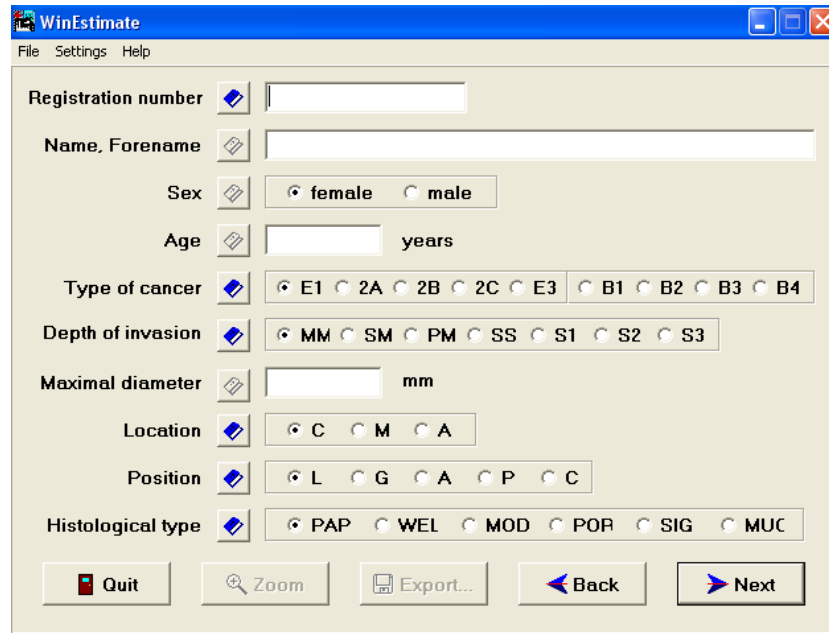


Figura 24. Introducción del dato: tipo histológico en el Programa Winestimate

Tabla 17. Anexo informativo Programa Winestimate. Tipo histológico.

Histological Type	
Histological typing should be performed according to the recommendations of the Japanese Research Society for Gastric Cancer. (JRS GC 1995: Japanese Classification of Gastric Carcinoma 1 st English edition)	
PAP	= Papillary adenocarcinoma
WELL	= Tubular adenocarcinoma, <u>well</u> differentiated
MOD	= Tubular adenocarcinoma, <u>moderately</u> differentiated
POR	= Poorly differentiated adenocarcinoma
SIG	= Signet-ring cell carcinoma
MUC	= Mucinous adenocarcinoma

7.6.2.2. Interpretación de resultados

Una vez introducidos los datos del paciente en la página principal (Figura 25), obtendremos un gráfico (Figura 26) en el que aparecen los diferentes grupos ganglionares según la clasificación japonesa antes citada.

En cada grupo ganglionar se muestra un recuadro con la probabilidad de afectación metastásica en diferentes colores según su importancia (Tabla 18).

Tabla 18. Probabilidad de afectación metastásica en diferentes colores en el Programa Winestimate

- Verde: 0 - 2 %
- Amarillo: 3 - 5 %
- Rojo: > 6%

De esta manera aquellos grupos ganglionares marcados en rojo y amarillo, son los que deben ser incluidos en la linfadenectomía de forma obligatoria; y en verde los que por su baja incidencia de afectación metastásica no deben ser extirpados

Ejemplo:

Introducimos los datos siguientes:

Paciente con nº de registro 1523, D. Miguel de Cervantes, sexo masculino y 57 años.

Presenta:

- En la **gastroscopia**: tumor de morfología polipoidea ulcerada e infiltrante (Borrmann tipo 3), que mide 40 mm. y esta localizado en curvadura menor (L) de tercio medio (M.)
- Aporta **ecoendoscopia** en la que se observa infiltración de la capa muscular sin afectación serosa (PM).
- La **biopsia** presenta una histología de adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado (MOD)

** Como se aprecia en la figura 16, en este paciente la probabilidad de afectación ganglionar se situa en las estaciones ganglionares 1,3,4,6,7, 9 (rojo) 8 (amarillo) y 2,5,10,11,12 (verde)*

WinEstimate - Unregistered Version

File Settings Help

Registration number

Name, Forename

Sex female male

Age years

Type of cancer E1 2A 2B 2C E3 B1 B2 B3 B4

Depth of invasion MM SM PM SS S1 S2 S3

Maximal diameter mm

Location C M A

Position L G A P C

Histological type PAP WEL MOD POR SIG MUC

Quit Zoom Export... Back Next

Figura 25. Introducción de datos del ejemplo en el Programa Winestimate

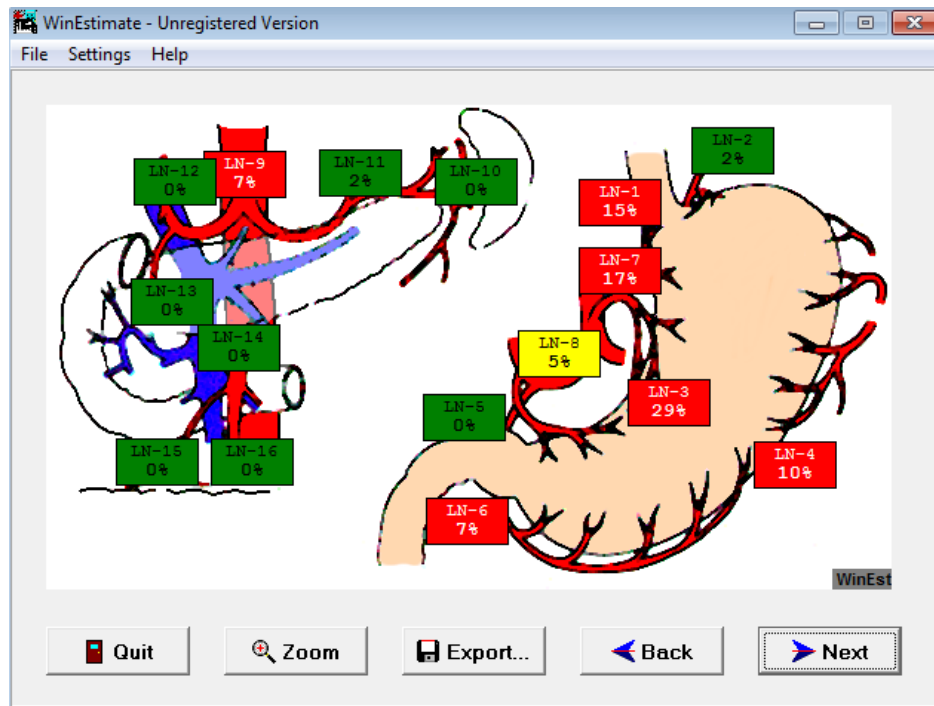


Figura 26. Ejemplo. Afectación ganglionar estimada preoperatoria

En la siguiente pantalla (Figura 27), el programa revisa de nuevo la base de datos de pacientes y proporciona información en cuanto a supervivencia y recidiva, para el grupo de pacientes que presenta las características que hemos introducido.

En primer lugar refleja los datos del paciente - grupo seleccionado.

A continuación se muestra una tabla donde aparecen datos (Tabla 19) que corresponden al grupo de pacientes seleccionado por nosotros (en rojo), y también a los grupos de pacientes que presentan una profundidad de invasión con un nivel superior e inferior al nuestro (verde).

Tabla 19. Datos de grupos de pacientes en el Programa Winestimate. Equivalencia en castellano.

DEPH OF INVASION	La profundidad de invasión de nuestro caso.
TYPE OF CANCER	Tipo de tumor según la clasificación de Borrmann.
5 YEAR SURV RATE	Porcentaje de supervivencia a 5 años para el grupo de pacientes.
GREENWOOD 5% ERR	El porcentaje de Greenwood par un error de 5%.
NUMBER OF CASES	El número de casos para cada supuesto.

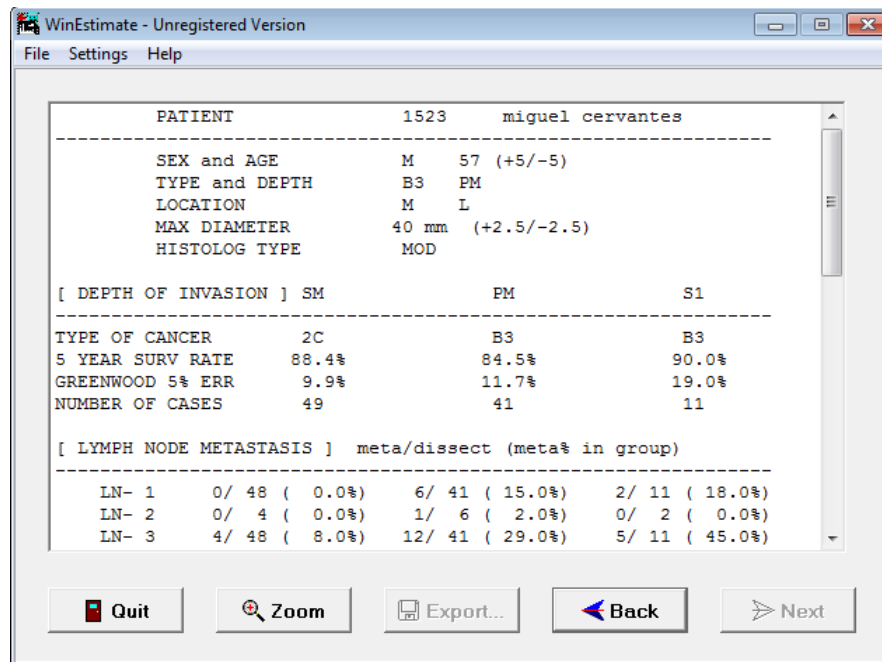


Figura 27. Ejemplo: Resultados del Programa Winestimate para el grupo seleccionado

A continuación, el programa presenta una tabla especificando el porcentaje de afectación metastásica para cada grupo ganglionar (LYMPH NODE METASTASIS) (Figura 28).

Se expresan igualmente que los datos de supervivencia para una penetración tumoral mayor o menor que la introducida en el programa.

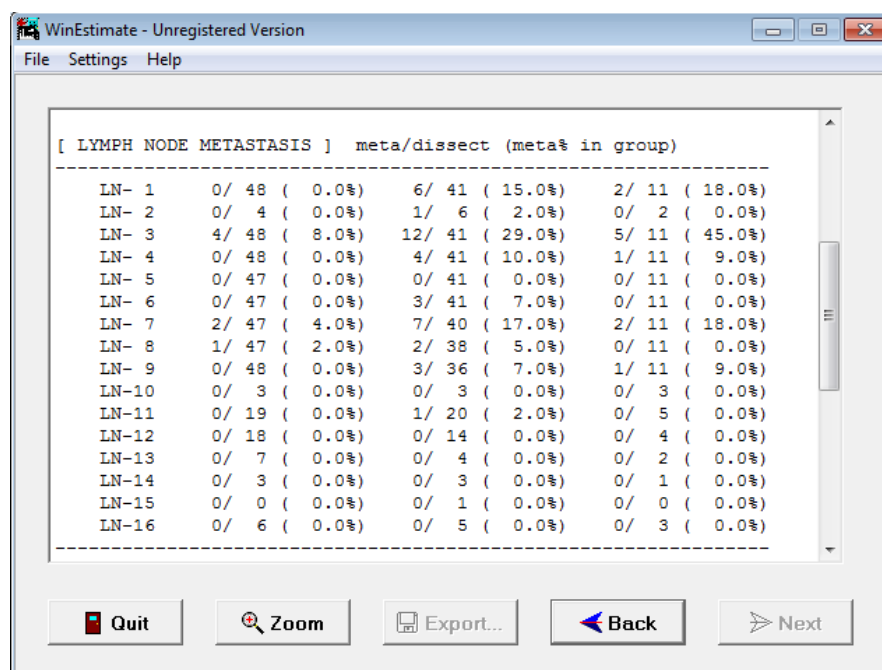


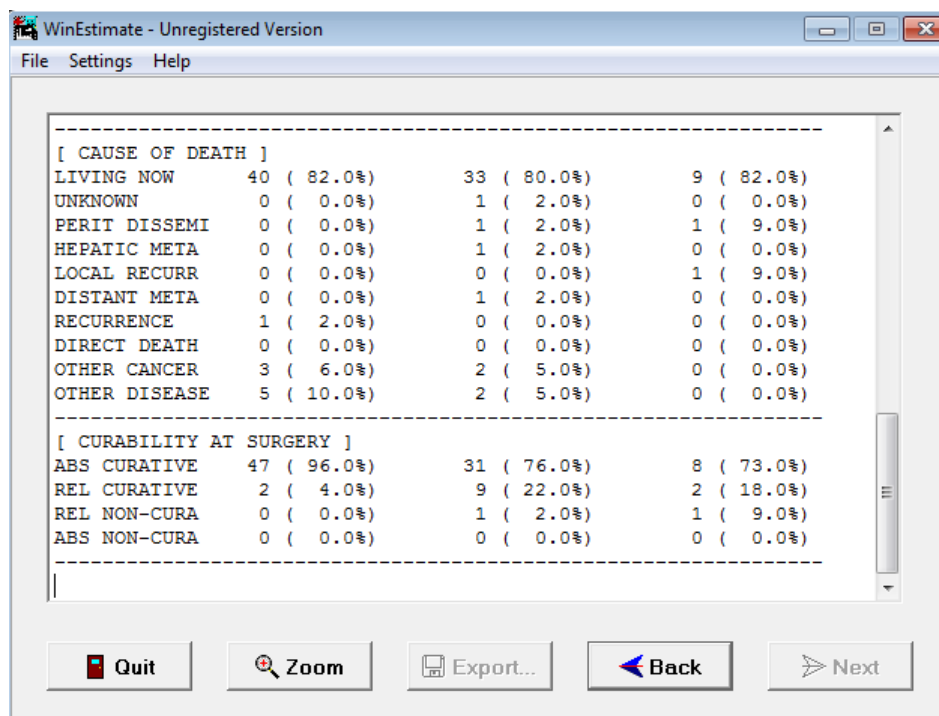
Figura 28. Ejemplo: Resultados de afectación metastásica por grupos ganglionares

Posteriormente aparecen las causas de mortalidad en los pacientes fallecidos (Figura 29). Igual que en los enunciados previos, se facilitan estos datos para la penetración tumoral introducida al igual que para un nivel superior e inferior.

En la tabla 20, se exponen las equivalencias en castellano de las causas de mortalidad.

Tabla 20. Causas de mortalidad en el Programa Winestimate. Equivalencias en castellano.

LIVING NOW	Vivos
UNKNOWN	Desconocidos, perdidos
PERIT DISSEMI	Carcinomatosis peritoneal
HEPATIC META	Metástasis hepáticas
LOCAL RECURR	Recidiva local
DISTAL META	Metastasis a distancia (pulmonar, osea, sistema nervioso central)
RECURRENCE	Recidiva
DIRECT DEATH	Muerte por cáncer gástrico
OTHER CÁNCER	Otro tumor
OTHER DISEASE	Otra enfermedad no tumoral



WinEstimate - Unregistered Version

File Settings Help

```

-----
[ CAUSE OF DEATH ]
LIVING NOW      40 ( 82.0%)      33 ( 80.0%)      9 ( 82.0%)
UNKNOWN         0 (  0.0%)         1 (  2.0%)         0 (  0.0%)
PERIT DISSEMI   0 (  0.0%)         1 (  2.0%)         1 (  9.0%)
HEPATIC META    0 (  0.0%)         1 (  2.0%)         0 (  0.0%)
LOCAL RECURR    0 (  0.0%)         0 (  0.0%)         1 (  9.0%)
DISTANT META    0 (  0.0%)         1 (  2.0%)         0 (  0.0%)
RECURRENCE      1 (  2.0%)         0 (  0.0%)         0 (  0.0%)
DIRECT DEATH    0 (  0.0%)         0 (  0.0%)         0 (  0.0%)
OTHER CANCER    3 (  6.0%)         2 (  5.0%)         0 (  0.0%)
OTHER DISEASE   5 ( 10.0%)         2 (  5.0%)         0 (  0.0%)
-----

[ CURABILITY AT SURGERY ]
ABS CURATIVE    47 ( 96.0%)      31 ( 76.0%)      8 ( 73.0%)
REL CURATIVE    2 (  4.0%)        9 ( 22.0%)       2 ( 18.0%)
REL NON-CURA   0 (  0.0%)        1 (  2.0%)       1 (  9.0%)
ABS NON-CURA   0 (  0.0%)        0 (  0.0%)       0 (  0.0%)
-----

```

Quit Zoom Export... Back Next

Figura 29. Ejemplo: Causas de mortalidad en el Programa Winestimate

7.6.3. APLICACIÓN CLÍNICA

Cálculo del Índice de Maruyama para enfermedad no resecada y estimación de recidiva y supervivencia de acuerdo con el Índice pronóstico establecido por Hundahl (182).

A continuación presentamos ejemplos de la utilización del programa Maruyama para el cálculo de probabilidad de afectación metastásica ganglionar, Índice de Maruyama en enfermedad no resecada e interpretación de resultados (Figura 30).

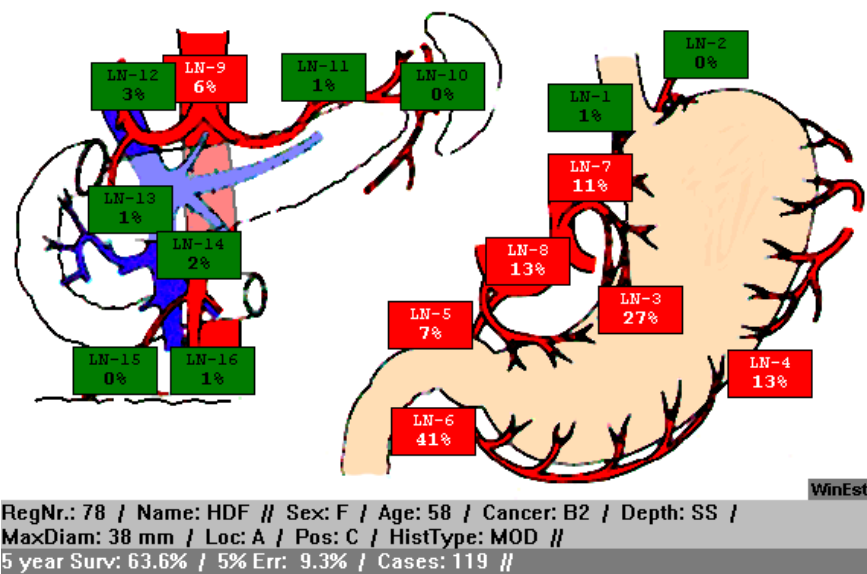
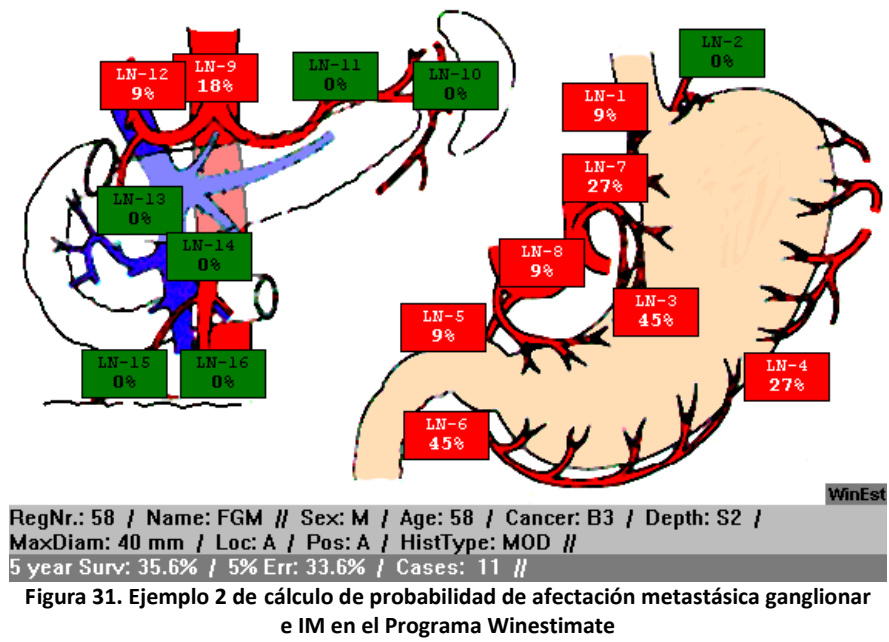


Figura 30. Ejemplo 1 de cálculo de probabilidad de afectación metastásica ganglionar e IM en el Programa Winestimate

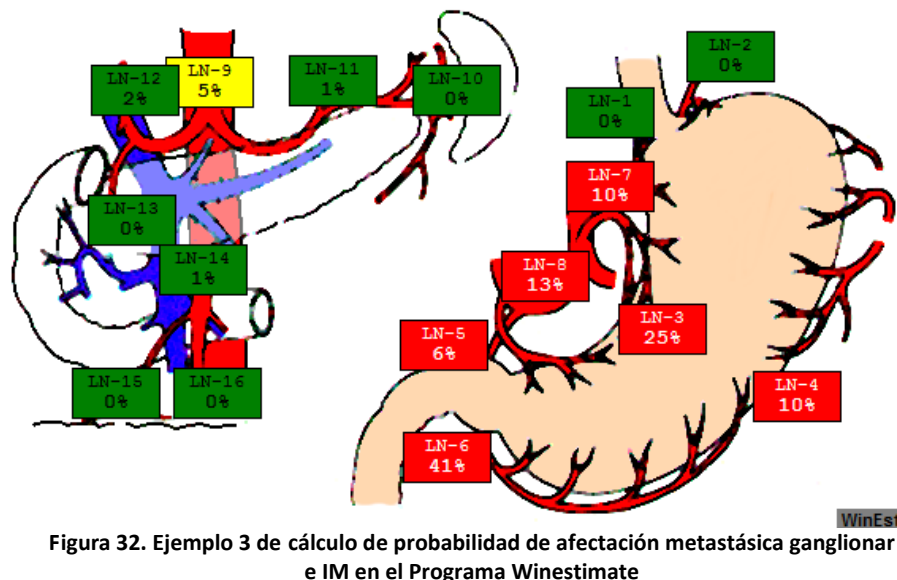
Se trata de una paciente de 58 años, con un adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado localizado en antro, con afectación circunferencial y 38 mm de diámetro, morfología polipoide –ulcerada y afectación de la subserosa.

En este paciente, realizando una linfadenectomía D2 estandar conseguiríamos un IM de 0% y supervivencia estimada de 63,6% a 5 años. Si la linfadenectomía no incluyera las estaciones 1, 2, 10, 11 y 12 marcadas en verde, obtendríamos un 5% de MI que también conllevaría un buen pronóstico.



Este paciente es un varón de 58 años con un adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado, localizado en cara anterior de tercio dista, de 40 mm de diámetro y afectación serosa.

En este paciente se realizó una linfadenectomía D1 (se dejaron las estaciones 7,8,9,11 y 12) con un total de 36 % de MI (enfermedad no reseca y afectada), lo que conlleva un peor pronóstico.



Paciente mujer de 76 años con tumor de 30 mm, polipoideo-ulcerado (B2), que invade la capa muscular (PM) e histología de adenocarcinoma tubular bien diferenciado. Esta localizado a nivel antral con morfología circunferencial.

La linfadenectomía recomendada por la guía japonesa actual, supondría realizar una D2 en la que se incluyen los grupos 11 y 12, además de los señalados en amarillo y rojo. En esta paciente podríamos realizar una gastrectomía subtotal y linfadenectomía D1 + consiguiendo un IM de 3 % y por lo tanto, manteniendo un criterio oncológico correcto

8. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD

Todos los investigadores y personal implicado en el proyecto conocían y respetaron las regulaciones locales e internacionales en el ámbito de las consideraciones éticas para la experimentación en humanos; bien la declaración de Helsinki con sus revisiones, el informe Belmont y otros documentos afines. Además, se tuvieron en cuenta las medidas establecidas en la Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos (LORTAD) 15/1999 de 13 de diciembre (RCL 1999,3058).

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo, las variables categóricas se presentan con su distribución de frecuencias e intervalo de confianza (IC) al 95% y las cuantitativas con medidas de posición (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos, utilizando la media (DE) cuando la distribución fue normal y en caso de no normalidad, la mediana (RIQ). Se compararon las variables cualitativas mediante el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los valores esperados fueran menores de 5. Para variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba de la t de Student o el equivalente no paramétrico U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias. Se realizó análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para estudiar el riesgo de recidiva así como el de supervivencia y análisis de regresión de Cox para en el que se introdujeron los términos de interacción y confusión con el fin de obtener modelos predictivos y explicativos. La mediana de seguimiento de la población de estudio mediante la inversa del Kaplan-Meier.

Para valorar la relación de la afectación metastásica ganglionar con la recidiva, el significado pronóstico del IM así como la capacidad de predicción de metástasis ganglionares del programa Maruyama en cada estación ganglionar, se establecieron puntos de corte mediante curvas ROC.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 y el nivel de significación para los contrastes fue del 5% ($p < 0.05$).

IV. RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE NUESTRA SERIE

1.1. Datos socio-demográficos

En nuestra serie de 130 pacientes, la media de edad (DE) fue de 68 años (12) con un 67% de varones.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA en un 38,5 % de los pacientes seguida de hipercolesterolemia (15,6 %), DMNID (15,5%) y EPOC (14%) (Tabla 21).

Tabla 21. Comorbilidades en nuestra serie

Comorbilidades	n	%
HTA	50	38,5
ICC	5	3,8
Cardiopatía Isquémica	16	12,6
Arteriopatía periférica	6	4,7
EPOC	18	14
IRC	11	8,5
ACVA	13	10
DMNID	5	4
DMNID	20	15,5
Hipercolesterolemia	20	15,6

1.2. Datos anatomopatológicos

1.2.1. DATOS MACROSCÓPICOS

1.2.1.1. Localización

La localización más frecuente fue en tercio distal gástrico (44,6 %), aunque a nivel de unión esófago-gástrica (UEG) y tercio proximal se diagnosticaron 31,4 % de los casos (Tabla 22).

Tabla 22. Localización tumoral en nuestra serie.

Localización	n	%
UEG tipo II	6	4,6
UEG tipo III	17	13
Tercio proximal	18	13,8
Tercio medio	27	20,7
Tercio distal	58	44,6
Linitis Plástica	4	3
Total	130	100

1.2.1.2. Tipo endoscópico

En nuestra serie se describen 11,5 % de cánceres precoces, y según la clasificación de tipos endoscópicos de Borrmann para tumores localmente avanzados, el tipo más frecuente fue el ulcerado infiltrativo III (55 %) (Tabla 23).

Tabla 23. Tipos macroscópicos endoscópicos según clasificación de Borrmann en nuestra serie

TIPO	n	%
Early	15	11,5
I	6	4,6
II	22	16,9
III	71	55
IV	16	12,3
Total	130	100

Early: Lesión mucosa-submucosa / I: Polipideo / II: Polipide ulcerado/ III: Ulcerado infiltrante / IV: Infiltrante-linitis

1.2.2. DATOS MICROSCÓPICOS

1.2.2.1. Laurén

Según la clasificación de Laurén, el tipo más frecuente fue el intestinal (62,3%), seguido del difuso (31 %) y del tipo indeterminado (6,6 %) (Tabla 24).

Tabla 24. Tipos histológicos según clasificación de Laurén en nuestra serie

Laurén	n	%
Intestinal	66	62,3
Difuso	33	31,1
Mixto	1	6,6
No determinados	24	18,5
Total	130	100,0

1.2.2.2. Grading

En cuanto al grado de diferenciación histológica (Grading) los más frecuentes fueron el grado III (44,8 %), y grado II (36 %) (Tabla 25).

Tabla 25. Grados de diferenciación histológica en nuestra serie

Grado*	n	%
I	15	12
II	45	36
III	56	44,8
IV	9	7,2
Perdidos	5	3,8
Total	130	100

Grado I: Bien diferenciado. Grado II: moderadamente diferenciado. Grado III: pobremente diferenciado.
Grado IV: Indiferenciado

1.2.2.3. Tipo histológico

El tipo histológico más frecuente fue el tipo tubular (61,5%), seguido por el tumor con células en "anillo de sello" (27 %) (Tabla 26).

Tabla 26. Tipos histológicos según la clasificación de la OMS en nuestra serie.

Tipo histológico	n	%
Adenocarcinoma	1	,8
Anillo sello	35	26,9
Indiferenciado	6	4,6
Mucinoso	3	2,3
Papilar	2	1,5
Túbulo-papilar	2	1,5
Tubular	80	61,5
Tubular moderadamente diferenciado	1	,8
Total	130	100,0

1.3. Clasificación TNM

1.3.1. CLASIFICACIÓN TNM

El estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas en cuanto a la afectación de la pared gástrica por tumor (pT), número de adenopatías con infiltración neoplásica (pN) y metástasis (pM) queda reflejado en las tablas 8, 9 y 10, siguiendo la clasificación TNM de la UICC (Union Internationale Contre le Cáncer) 6ª edición del año 2002 y la 7ª edición del año 2009.

El 11,5 % de nuestra serie fueron tumores gástricos precoces, en los que sólo estaba afecta la mucosa y/o submucosa (pT1a y pT1b). La categoría más frecuente (36,9%) fué la pt4a (afectación serosa).

La afectación de adenopatías (pN) más frecuente fue el tipo N3a (7-15 ganglios afectados) con un porcentaje 28,5 %, presentando el tipo N0 un porcentaje de 27 %. (Tablas 27 y 28).

Tabla 27. Categorías de penetración tumoral (pT) 6ª y 7ª ed. TNM en nuestra serie

6ª Edición	Frecuencia	Porcentaje	7ª Edición	Frecuencia	Porcentaje
T1	15	11,5	T1a	2	1,5
T2a	13	10	T1b	13	10
T2b	44	33,8	T2	13	10
T3	48	36,9	T3	44	33,8
T4	10	7,7	T4a	48	36,9
			T4b	10	7,7
Total	130	100,0	Total	130	100,0

Tabla 28. Categorías de afectación ganglionar metastásica (pN) 6ª y 7ª ed. TNM en nuestra serie

6ª Edición	Frecuencia	Porcentaje	7ª Edición	Frecuencia	Porcentaje
N0	35	26,9	N0	35	26,9
N1	48	36,9	N1	21	16,1
			N2	27	20,8
N2	37	28,5	N3a	37	28,5
N3	10	7,7	N3b	10	7,7
Total	130	100,0	Total	130	100,0

1.3.1.2. Clasificación por estadíos

Siguiendo la 7ª edición TNM, los estadíos más frecuentes fueron el IIIB (23,8 %) y IIIC (21,5 %) (Tabla 29).

Tabla 29. Estadíos tumorales 6ª y 7ª ed. TNM en nuestra serie.

6ª Edición	Frecuencia	Porcentaje	7ª Edición	Frecuencia	Porcentaje
IA	12	9,2	IA	12	9,2
IB	17	13,1	IB	8	6,2
II	29	22,3	IIA	12	9,2
IIIA	40	30,8	IIIB	14	10,8
IIIB	15	11,5	IIIC	25	19,2
IV	17	13,1	IIIB	31	23,8
			IIIC	28	21,5
Total	130	100,0	Total	130	100,0

La distribución de pacientes por estadíos siguiendo la 6ª edición TNM presenta un mayor porcentaje en estadíos centrales (II y IIIa), mientras que con la 7ª edición hay una redistribución de estadíos intermedios a más avanzados (IIIB y IIIC) (Figura 33).

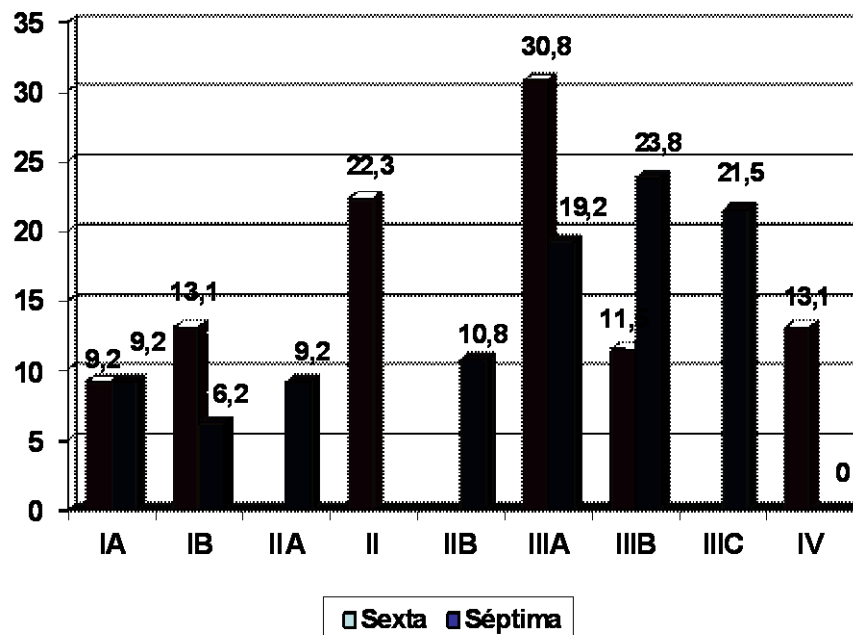


Figura 33. Distribución de pacientes por estadíos según la 6ª y 7ª edición TNM.

1.4. Datos quirúrgicos

1.4.1. TÉCNICA GENERAL

Los pacientes fueron intervenidos en un tiempo medio de 241 minutos (rango: 120-480).

En el 54,6% de los casos se realizó gastrectomía total, siendo el resto gastrectomía subtotales.

1.4.2. LINFADENECTOMIA

En cuanto a la extensión de la linfadenectomía, se realizaron un 60 % de linfadenectomías tipo D2, 31,5 % tipo D1 y 8,5 % tipo D0, de acuerdo con las estaciones resecaadas según el informe operatorio.(Tabla 30).

Tabla 30. Tipos de Linfadenectomía según extensión en nuestra serie

Tipo linfadenectomía	n	%
D0	11	8,5
D1	41	31,5
D2	78	60
Total	130	100,0

En nuestra serie se realizó linfadenectomía radical según el criterio de Siewert (≥ 25 adenopatías extirpadas) en 104 casos (81 %).

En cuanto a la extensión de la linfadenectomía en función de la penetración tumoral, observamos como la linfadenectomía D0 se llevo a cabo tanto en tumores precoces como en avanzados. En cuanto a la D1 y D2, vemos como estas se realizaron más frecuentemente en tumores pT3 y pT4a (Tabla 31).

Así, en tumores no avanzados (pT1 y pT2) hay aprox. 50 % de linfadenectomías D0/1 vs D2, mientras que en los avanzados ($> pT3$) el equilibrio se traslada hacia D1/2 vs D0.

Tabla 31. Tipo de linfadenectomía en función de la penetración tumoral (pT) en nuestra serie

		Tipo de linfadenectomía (n / %)			Total
		0	1	2	
pT	T1	3 / 27,3	3 / 7,3	9 / 11,5	15 / 11,5
	T2	2 / 18,2	5 / 12,2	6 / 7,7	13 / 10,0
	T3	1 / 9,1	10 / 24,4	33 / 42,3	44 / 33,8
	T4a	4 / 36,4	22 / 53,7	22 / 28,2	48 / 36,9
	T4b	1 / 9,1	1 / 2,4	8 / 10,3	10 / 7,7
Total		11 / 100,0	41 / 100,0	78 / 100,0	130 / 100,0

Dentro de los 115 tumores localmente avanzados (> pT2), se realizaron 46 linfadenectomías D0/D1 (40%) y 69 D2 (60%) (Tabla 31). De las 46 linfadenectomías D0/D1 observamos como 26 fueron linfadenectomías radicales (> 25 adenopatías extirpadas), y por tanto, atendiendo a Siewert, el porcentaje de linfadenectomías radicales se incrementa del 60 % (69 D2 en avanzados) al 95 % (26 D1 radicales + 69 D2 en avanzados) (Tabla 32).

Tabla 32. Tipo de linfadenectomía en pacientes > pT2 según criterio del Cirujano y criterio numérico

Tipo Linfadenectomía	Criterio Cirujano	Criterio numérico (>25 ganglios) n(%)
	N (%)	
D0 / D1	46 (40)	20 (17)
D2	69 (60)	95 (83)
Total	115	115

En cuanto a la extensión de la linfadenectomía en función de la afectación ganglionar (pN), observamos como la linfadenectomía D0 se llevó a cabo con más frecuencia en pacientes con categoría pN0. La linfadenectomía D1 se realizó más homogéneamente en las diferentes categorías pN, y la D2 fue más empleada en categorías pN0 y pN3a (Tabla 33).

Tabla 33. Tipo de linfadenectomía en función de la afectación ganglionar (pN)

		Tipo de linfadenectomía (n / %)			Total
		0	1	2	
pN	N0	5 / 45,5	9 / 22,0	21 / 26,9	35 / 26,9
	N1	2 / 18,2	9 / 22,0	10 / 12,8	21 / 16,2
	N2	3 / 27,3	11 / 26,8	13 / 16,7	27 / 20,8
	N3a	1 / 9,1	8 / 19,5	28 / 35,9	37 / 28,5
	N3b	0 / 0,0	4 / 9,8	6 / 7,7	10 / 7,7
Total		11 / 100,0	41 / 100,0	78 / 100,0	130 / 100,0

La media de ganglios obtenidos en función de la linfadenectomía fue en aumento de acuerdo a la extensión de esta, presentando significación estadística (Tabla 34).

Tabla 34. Tipo de linfadenectomía en función del número de ganglios obtenidos

Tipo linfadenectomía	n / %	Ganglios obtenidos (Media + DE)		p
D0	11 / 8,5	9,18	4,14	11 / 8,5
D1	41 / 31,5	19,75	5,29	41 / 31,5
D2	78 / 60,0	32,89	10,92	78 / 60,0
Total	130 / 100,0	26,74	12,08	130 / 100,0

1.4.3. PROCEDIMIENTOS ASOCIADOS

Precisaron esplenectomía un 10 % de los pacientes y pancreatometomía en un 2,4% de los casos (Tabla 35).

Tabla 35. Procedimientos asociados a gastrectomía en nuestra serie

Procedimientos	n	%
Esplenectomía oncológica	11	8,5
Esplenectomía incidental	2	1,6
Pancreatometomía	3	2,4

1.4.4. TAMAÑO Y MARGENES

En las piezas resecaadas observamos un tamaño medio de 4,45 cm y un margen próximal medio de 4,4 cm. (Tabla 36).

Tabla 36. Diámetro tumoral y márgenes de resección

Medida	Media (cm)	DE	Mínimo	Máximo
Diámetro	4,45	2,5	1,0	11
Margen próximal	4,4	3,07	0,0	15
Margen distal	5,7	4,7	0,0	27

1.4.5. AFECTACIÓN GANGLIONAR

En los resultados sobre adenopatías obtenidas y su afectación tumoral, destacan una media de 27 adenopatías obtenidas y 6 adenopatías metastásicas por paciente (Tabla 37).

Tabla 37. Ganglios obtenidos y metastásicos

Ganglios	Media	DE	Mínimo	Máximo
Resecados	26,7	12,08	3	64
Metastásicos	5,9	7,24	0	43

1.4.6. DETERMINACIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL (R)

Respecto a la enfermedad residual (R) según la clasificación de la UICC en nuestros pacientes, destacamos una resección R0 en 109 casos (83,8 %) (Tabla 37).

Tabla 37. Determinación de tumor residual (R)

R	n	%
R0	109	83,8
R1	21	16,2
Total	130	100,0

Los casos de tumor residual microscópico (R1) son estudiados de forma específica, siendo la afectación del lecho tumoral la más frecuente (47 %) (Tabla 38). De los 21 casos de afectación residual microscópica (R1), 3 casos no presentaron información sobre el tipo de afectación.

Tabla 38. Determinación de tumor residual microscópico (R1)

R1	n	%
Margen distal	5	23,8
Margen proximal	1	4,7
Lecho tumoral	10	47,6
Lecho tumoral y margen distal	1	4,7
Lecho tumoral, margen distal y proximal	1	4,7
Perdidos	3	14,2
Total	21	100,0

1.4.7. INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR Y PERINEURAL / MICROSCÓPICA

Presentaron infiltración linfo-vascular y/o perineural 74% de los pacientes, siendo la más frecuente la infiltración perineural (Tabla 39).

Tabla 39. Tipo de infiltración microscópica

Tipo de infiltración	n	%
Linfática	23	18,0
Perineural	42	32,2
Vascular	31	23,8
No infiltración	34	26,1
Total	130	100,0

1.4.8. COMPLICACIONES

Presentaron complicaciones quirúrgicas 49 pacientes (37,7 %) cuya distribución se resume en la tabla 3, donde podemos observar que las más frecuentes fueron la dehiscencia de las anastomosis esófago-entérica o gastroentérica (9,2 %), dehiscencia de la sutura duodenal (6,2 %), fístula pancreática (3,8 %) e infección de herida con absceso de pared (2,3 %). Precisarón reintervención por complicaciones 12,3 % de los pacientes, con una mortalidad perioperatoria de 0% (Tabla 40).

Tabla 40. Complicaciones quirúrgicas en nuestra serie.

Complicación	n	%
Absceso intraperitoneal	4	3
Absceso pared	3	2,3
Absceso subfrénico	4	3,1
Dehiscencia anastomótica.	12	9,2
Dehiscencia Duodenal	8	6,2
Dehiscencia pie asa	2	1,5
Derrame pleural	2	1,5
Evisceración	1	0,8
Fístula pancreática	5	3,8
Fístula quillosa	1	0,8
Hematoma pared	2	1,8
Hemorragia digestiva	1	0,8
Pancreatitis	1	0,8
Perforación Colon	1	0,8
Rotura esplénica diferida	1	0,8
Seroma herida	1	0,8
Complicados	49	37,7
No complicados	81	62,3
Total serie	130	100,0

1.5. Datos de tratamiento complementario

1.5.1. NEOADYUVANCIA

15 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante (12,1 %) siguiendo los esquemas terapéuticos expuestos en la tabla. El esquema empleado con mayor frecuencia fue Epirrubicina, Cisplatino y 5 Fluoracilo (ECF), en un 66,6 %, obteniendo respuesta favorable (respuesta parcial–downsizing) en 86,6 % demostrada mediante valoración clínico-radiológica (Tablas 41 y 42).

Tabla 41. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante en nuestra serie

Esquema	n	%
PLEF	4	26
ECF	10	66,6
EPI + 5 FU	1	6,6
Total	15	100,0

PLEF: Cisplatino, Leucovorin, Etopósido, 5-Fluoracilo. ECF: Epirrubicina, Cisplatino, 5-fluoracilo. EPI+5-FU: Epirrubicina, Cisplatino, Irinotecán, 5-Fluoracilo.

Tabla 42. Respuesta clínico-radiológica a quimioterapia neoadyuvante en nuestra serie.

Tipo de respuesta	n	%
No respuesta	2	13,3
Respuesta parcial	13	86,6
Total	15	100,0

1.5.2. ADYUVANCIA

Diecinueve pacientes recibieron tratamiento adyuvante (15%), siendo los esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados ECF (53 %) y quimioradioterapia según el protocolo de Mc Donald (47 %) (Tabla 43).

Tabla 43. Esquemas de terapia adyuvante.

Esquema	n	%
5-FU	1	6,6
5 FU, CisP, VP 16	1	6,6
ECF	8	53,3
PLEF	1	6,6
Quimio radioterapia (Mc Donald)	7	46,6
Total	19	100,0

5-FU: 5 Fluoracilo. 5-FU, CisP, VP 16: 5 Fluoracilo, Cisplatino, Etopósido. PLEF: Cisplatino, Leucovorin, Etopósido, 5-Fluoracilo. ECF: Epirrubicina, Cisplatino, 5-fluoracilo

2. PROBABILIDAD DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA EN NUESTRA SERIE ASI COMO LOS PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS CON ELLAS

2.1. Recidiva

2.1.1. DESCRIPTIVO

El 50% (n=65) de los pacientes recidivaron, siendo la forma de presentación más frecuente la recidiva tumoral local (55,4%) (Tabla 44).

Tabla 44. Tipo de recidiva tumoral

Tipo recidiva	n	%
Local	36	55,4
Distancia	19	29,2
Local-distancia	9	13,8
Desconocido	1	1,5
Total	65	100,0

2.1.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA RECIDIVA

La mediana de seguimiento de los pacientes que recidivaron fue de 10 años.

El 63,1% de los pacientes que recidivaron eran hombres así como el 70% de los que no recidivaron, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mujer ($p=0,351$).

En cuanto a la media de edad, fue muy similar para los pacientes que recidivaron como aquellos que no lo hicieron (Figura 34).

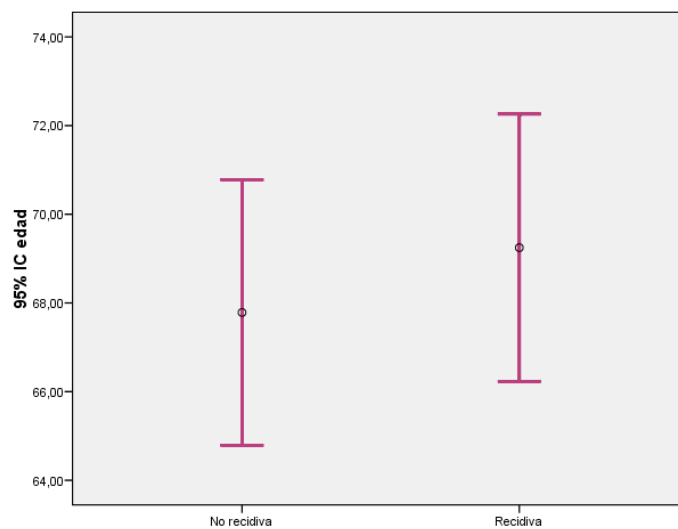


Figura 34. Media de edad según ocurrencia de recidiva

Las principales características de los pacientes se resumen en las siguientes tablas en la que vemos que las comorbilidades ICC (Insuficiencia cardiaca congestiva) y ACVA (accidente cerebro vascular agudo) tuvieron relación significativa con la recidiva (Tabla 45).

Tabla 45. Comorbilidad según ocurrencia de recidiva en nuestra serie

Comorbilidades	No Recidiva n (%)	Recidiva n (%)	p
HTA	26 (40,0)	24 (36,9)	0,718
ICC	5 (7,7)	0 (0,0)	0,023
Cardiopatía Isquémica	9 (14,3)	7 (10,9)	0,570
Arteriopatía periférica	4 (6,3)	2 (3,1)	0,392
EPOC	12 (18,5)	6 (9,4)	0,136
IRC	7 (10,8)	4 (6,2)	0,344
ACVA	10 (15,6)	3 (4,6)	0,038
DMNID	11 (16,9)	9 (14,1)	0,654
DMNID	2 (3,1)	3 (4,7)	0,636
Hipercolesterolemia	11 (16,9)	9 (14,3)	0,681

No encontramos relación significativa entre las variables estudiadas dependientes de la técnica quirúrgica y el riesgo de recidiva (Tabla 46).

Tabla 46. Técnica quirúrgica en relación a la ocurrencia de recidiva en nuestra serie

Variabes	No Recidiva n (%)	Recidiva n (%)	P
Esplenectomía oncológica	4 (6,2)	7 (10,9)	0,331
Esplenectomía incidental	1 (1,5)	1 (1,6)	0,991
Pancreatectomía	1 (1,6)	2 (3,2)	0,550
Complicaciones quirúrgicas	24 (36,9)	25 (39,7)	0,748
Extensión linfadenectomía			0,920
D0	6 (9,2)	5 (7,7)	
D1	21 (32,3)	20 (30,8)	
D2	38 (58,5)	40 (61,5)	
Linfadenectomía radical	50 (79,4)	54 (83,1)	0,591
Tipo de gastrectomía			0,482
Subtotal	32 (49,2)	28 (43,1)	
Total	33 (50,8)	37 (56,9)	

En cuanto a la estadificación, observamos como tanto la penetración tumoral (pT), como la afectación ganglionar (pN) y el estadio presentaron significación estadística en relación con la recidiva (Tabla 47).

A partir de la afectación tumoral subserosa (> o = pT3), más de 3 adenopatías metastásicas (> o = pN2) o del estadio IIIA se incrementó el riesgo de recidiva (Tabla 47).

Tabla 47. Categorías TNM (7ª Ed.) en relación a la ocurrencia de recidiva en nuestra serie

VARIABLES	No Recidiva n (%)	Recidiva n (%)	P
pT			<0,0001
T1a	2 (3,1)	0 (0,0)	
T1b	12 (18,5)	1 (1,5)	
T2	11 (16,9)	2 (3,1)	
T3	24 (36,9)	20 (30,8)	
T4a	14 (21,5)	34 (52,3)	
T4b	2 (3,1)	8 (12,3)	
Pn			<0,0001
N0	28 (43,1)	7 (10,8)	
N1	17 (26,2)	4 (6,2)	
N2	13 (20,0)	14 (21,5)	
N3a	6 (9,2)	31 (47,7)	
N3b	1 (1,5)	9 (13,8)	
ESTADIO			<0,0001
IA	12 (18,5)	0 (0,0)	
IB	7 (10,8)	1 (1,5)	
IIA	11 (17,0)	1 (1,5)	
IIB	9 (13,8)	5 (7,7)	
IIIA	15 (23,1)	10 (15,4)	
IIIB	9 (13,8)	22 (33,8)	
IIIC	2 (3,1)	26 (40,0)	

La presencia de enfermedad residual microscópica (R1) se asoció a un mayor porcentaje de recidiva, si bien no se alcanzó significación estadística. Los tipos de afectación R1 tampoco guardaron relación con la recidiva. (Tabla 48).

Tabla 48. Enfermedad residual en relación con la ocurrencia de recidiva en nuestra serie

VARIABLES	No Recidiva n (%)	Recidiva n (%)	P
UICCR			0,095
R0	58 (89,2)	51 (78,5)	
R1	7 (10,8)	14 (21,5)	
R1			0,533
Márgen proximal	0 (0,0)	1 (7,1)	
Márgen distal	1 (14,2)	4 (28,6)	
Lecho tumoral	5 (71,4)	5 (35,7)	
Lecho tumoral y márgen proximal	0 (0,0)	1 (7,1)	
Lecho tumoral y márgen distal	0 (0,0)	1 (7,1)	
Perdidos	1 (14,2)	2 (14,2)	

Dentro de las variables anatomopatológicas los tumores ulcerados e infiltrativos según la clasificación de Borrmann presentaron mayor riesgo de recidiva de forma significativa. La localización tumoral en cardias, el grado histológico pobremente diferenciado o indiferenciado y la infiltración vascular tuvieron mayor porcentaje de recidiva, aunque no alcanzaron significación estadística (Tabla 49).

Tabla 49. Variables anatomopatológicas en relación a la ocurrencia de recidiva en nuestra serie

Variab les	No Recidiva N (%)	Recidiva N(%)	P
Localización			0,078
Cardias tipo II	2 (3,1)	4 (6,2)	
Cardias tipo III	4 (6,2)	13 (20,0)	
Tercio proximal	9 (13,8)	9 (13,8)	
Tercio Medio	19 (29,2)	8 (12,3)	
Tercio Distal	29 (44,6)	29 (44,6)	
Linitis plástica	2 (3,1)	2 (3,1)	
Borrmann			0,021
I	4 (6,2)	2 (3,1)	
II	13 (20,0)	9 (13,8)	
III	32 (49,2)	42 (64,6)	
IV	4 (6,2)	12 (18,6)	
Early IIb	4 (6,2)	0 (0,0)	
Early IIc	5 (7,7)	0 (0,0)	
Early III	3 (4,6)	0 (0,0)	
Lauren			0,575
Intestinal	14 (27,0)	19 (35,2)	
Difuso	35 (67,3)	31 (57,4)	
Mixto	3 (5,8)	4 (7,4)	
Grado histológico			0,066
I: Bien diferenciado	9 (14,3)	6 (9,7)	
II: Moderadamente dif.	28 (44,4)	17 (27,4)	
III: Pobremente dif	24 (38,1)	32 (51,6)	
IV: Indiferenciado	2 (3,2)	7 (11,3)	
Tipo Histológico			0,604
Adenocarcinoma	1 (1,5)	0 (0,0)	
Anillo de sello	16 (24,6)	19 (29,2)	
Indiferenciado	1 (1,5)	5 (7,7)	
Mucinoso	2 (3,1)	1 (1,5)	
Papilar	1 (1,5)	1 (1,5)	
Túbulo-papilar	1 (1,5)	1 (1,5)	
Tubular	42 (64,6)	38 (58,5)	
Permeación linfática	8 (12,5)	15 (23,4)	0,107
Infiltración perinuclear	19 (29,2)	23 (35,4)	0,453
Infiltración vascular	11 (16,9)	20 (30,8)	0,064

Los tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes no tuvieron significación estadística en relación con la recidiva (Tabla 50).

Tabla 50. Tratamientos complementarios en relación con la ocurrencia de recidiva en nuestra serie

Tipo Histológico	Adenocarcinoma	Anillo de sello	Indiferenciado
Mucinoso	Papilar	Túbulo-papilar	Tubular
Tipo Histológico	Adenocarcinoma	Anillo de sello	Indiferenciado

En cuanto a las variables cuantitativas, el número de ganglios metastásicos y el diámetro tumoral tuvieron relación estadísticamente significativa con la ocurrencia de recidiva (Tabla 51).

Tabla 51. Variables cuantitativas en relación con la ocurrencia de recidiva en nuestra serie

Variables	No Recidiva media (DE)		Recidiva media (DE)		p
Ganglios metastásicos	2,3	(3,5)	9,4	(8,2)	<0,0001
Ganglios resecaos	24,95	(10,82)	28,5	(13,0)	0,091
Margen proximal	4,92	(2,83)	3,97	(3,24)	0,092
Margen distal	5,28	(3,98)	6,1	(5,41)	0,361
Diámetro tumoral	3,62	(2,20)	5,28	(2,53)	<0,0001

2.1.3. TIPOS DE RECIDIVA

Del total de recidivas, el 56,3% fue local, el 29,7% a distancia y el resto mixta (local y distancia).

En cuanto a la distribución de los tipos de recidiva en relación al sexo, vemos que no hay diferencias estadísticamente significativas ($P=0,413$) (Figura 35).

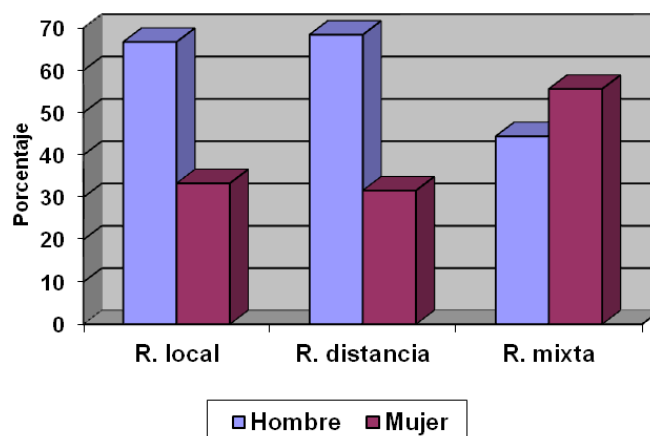


Figura 35. Distribución de los tipos de recidiva según sexo

La diferencia entre la media de edad de los pacientes con diferentes tipos de recidiva no fue estadísticamente significativa (Figura 36).

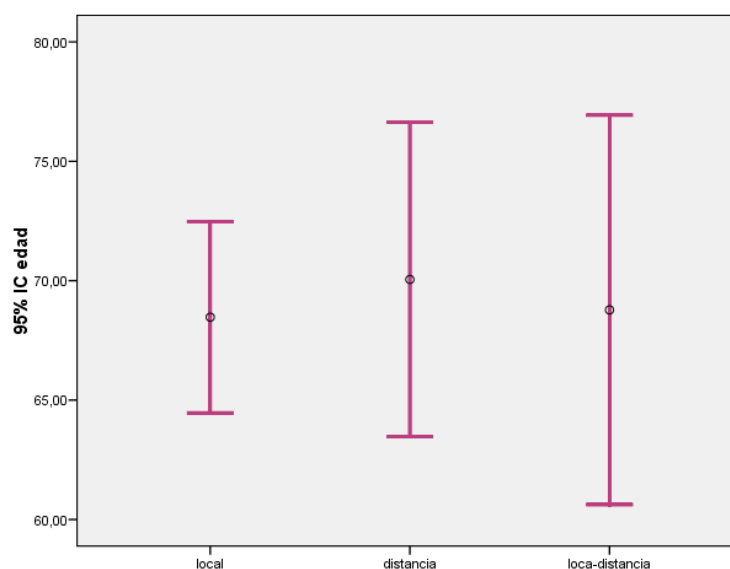


Figura 36. Media de edad en relación con el tipo de recidiva

Respecto a las variables relacionadas con la técnica quirúrgica, observamos como no hubo grandes diferencias en relación con el tipo de recidiva, si bien las complicaciones quirúrgicas se asociaron a un mayor número de recidiva local aunque sin significación estadística (Tabla 52).

Tabla 52. Variables quirúrgicas en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie.

Variables	R. local N (%)	R. distancia N (%)	R. mixta N (%)	P
Esplenectomía				
Oncológica	4 (11,1)	3 (16,7)	0 (0,0)	0,430
Incidental	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,683
Pancreatectomía	1 (2,8)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,740
Complicaciones quirúrgicas	16 (45,7)	6 (33,6)	3 (33,3)	0,615
Extensión linfadenectomía				0,335
D0	5 (13,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
D1	9 (25,0)	7 (36,8)	3 (33,3)	
D2	22 (61,1)	12 (63,2)	6 (66,7)	
Linfadenectomía radical		17 (89,5)	9 (100,0)	0,199
Tipo de gastrectomía				0,642
Subtotal	15 (41,7)	7 (36,8)	5 (55,6)	
Total	21 (58,3)	12 (63,2)	4 (44,4)	

La profundidad tumoral, (pT), la afectación ganglionar (pN) y el estadio según la clasificación TNM 7ª Edición no se relacionaron de forma significativa con el tipo de recidiva (Tabla 53).

Tabla 53. Categorías TNM (7ª Ed) en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie

Variables	R. local N (%)	R. distancia N (%)	R. mixta N (%)	P
pT				0,532
T1	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	
T2	1 (2,8)	1 (5,3)	0 (0,0)	
T3	9 (25,0)	6 (31,6)	5 (55,6)	
T4a	20 (55,6)	4 (47,4)	4 (44,4)	
T4b	6 (16,7)	2 (10,5)	0 (0,0)	
pN				0,742
N0	3 (8,3)	2 (10,5)	2 (22,2)	
N1	2 (5,6)	2 (10,5)	0 (0,0)	
N2	7 (19,4)	4 (21,1)	2 (22,2)	
N3a	19 (52,8)	7 (36,8)	5 (55,6)	
N3b	5 (13,9)	4 (21,1)	0 (0,0)	
ESTADIO				0,588
IB	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	
IIA	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
IIB	1 (2,8)	2 (10,5)	2 (22,2)	
IIIA	5 (13,9)	3 (15,8)	2 (22,2)	
IIIB	12 (33,3)	6 (31,6)	3 (33,3)	
IIIC	17 (47,2)	7 (36,8)	2 (22,2)	

Respecto a la enfermedad residual (R) tras la cirugía según la clasificación UICC, y el tipo de afectación microscópica (R1), observamos un mayor número de recidivas locales en todas las categorías, siendo la afectación del lecho tumoral la que presentó más recidiva local, aunque sin significación estadística (Tabla 54).

Tabla 54. Enfermedad residual en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie

Variables	R. local N (%)	R. distancia N (%)	R. mixta N (%)	P
UICCR				0,163
R0	25 (69,4)	17 (89,5)	8 (88,9)	
R1	11 (30,6)	2 (10,5)	1 (11,1)	
R1				0,328
Márgen proximal	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Márgen distal	2 (22,2)	1 (50,0)	1 (100,0)	
Lecho tumoral	5 (55,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lecho tumoral y márgen proximal	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lecho tumoral y márgen distal	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	

De las variables anatomopatológicas, solo el grado histológico (Grading) y la infiltración tumoral vascular tuvieron relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el tipo de recidiva (Tabla 55).

Así, el grado histológico pobremente diferenciado se relacionó con la recidiva local, mientras que la recidiva a distancia se observó más frecuentemente en el tipo moderadamente diferenciado. La infiltración vascular se asoció a todos los tipos de recidiva, siendo más frecuente en la recidiva a distancia.

Tabla 55. Variables anatomopatológicas en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie.

Variables	R. local N (%)	R. distancia n (%)	R. mixta n (%)	P
Localización				0,282
Cardias tipo II	0 (0,0)	3 (15,8)	1 (11,1)	
Cardias tipo III	8 (22,2)	5 (26,3)	0 (0,0)	
Tercio proximal	5 (13,9)	2 (10,5)	2 (22,2)	
Tercio Medio	3 (8,3)	3 (15,8)	2 (22,2)	
Tercio Distal	18 (50,0)	6 (31,6)	4 (44,4)	
Linitis plástica	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Borrmann				0,193
I	1 (2,8)	1 (5,3)	0 (0,0)	
II	2 (5,6)	4 (21,1)	3 (33,3)	
III	23 (63,9)	12 (63,2)	6 (66,7)	
IV	10 (27,8)	2 (10,5)	0 (0,0)	
Lauren				0,193
Intestinal	15 (46,9)	2 (14,3)	2 (28,6)	
Difuso	14 (43,8)	11 (78,6)	5 (71,4)	
Mixto	3 (9,4)	1 (7,1)	0 (0,0)	
Grado histológico				0,050
I: Bien diferenciado	3 (8,3)	2 (11,1)	1 (14,3)	
II: Moderadamente dif.	4 (11,1)	9 (50,0)	3 (42,9)	
III: Pobremente dif	24 (66,7)	5 (27,8)	3 (42,9)	
IV: Indiferenciado	5 (13,9)	2 (11,1)	0 (0,0)	
Tipo histológico				0,460
Anillo de sello	12 (33,3)	4 (21,1)	3 (33,3)	
Indiferenciado	3 (8,3)	2 (10,5)	0 (0,0)	
Mucinoso	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Papilar	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Túbulo-papilar	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	
Tubular	19 (52,8)	13 (68,4)	5 (55,6)	
Permeación linfática				0,518
Si	10 (28,6)	4 (21,1)	1 (11,1)	
No	25 (71,4)	15 (78,9)	8 (88,9)	

Variables	R. local N (%)	R. distancia n (%)	R. mixta n (%)	P
Infiltración perineural				0,553
Si	14 (38,9)	5 (26,3)	4 (44,4)	
No	22 (61,1)	14 (73,3)	5 (55,6)	
Infiltración vascular				0,036
Si	23 (63,9)	17 (89,5)	44 (68,8)	
No	13 (36,1)	2 (10,5)	20 (31,3)	

Los tratamientos de neoadyuvancia o adyuvancia se asociaron más a la recidiva local, si bien no presentaron significación estadística (Tabla 56).

Tabla 56. Tratamientos complementarios en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie

Variables	R. local N (%)	R. distancia n (%)	R. mixta n (%)	P
Neoadyuvancia				0,116
Si	4 (11,4)	0 (0,0)	2 (25,0)	
No	31 (88,6)	19 (100,0)	6 (75,0)	
Adyuvancia				0,318
Si	7 (20,0)	3 (15,8)	0 (0,0)	
No	28 (80,0)	16 (84,2)	8 (100,0)	

En cuanto a las variables cuantitativas, se observa como el diámetro tumoral sí tuvo significación estadística ($p < 0,05$) en relación con el tipo de recidiva, observando una mayor frecuencia de recidiva local con un diámetro tumoral mayor (Tabla 57).

Tabla 57. Variables cuantitativas en relación con el tipo de recidiva en nuestra serie

Variables	R. local media (DE)		R. distancia media (DE)		R. mixta media (DE)		P
Ganglios resecaados	10,00	(9,05)	9,47	(8,07)	7,11	(5,25)	0,636
Ganglios metastásicos	27,83	(13,65)	31,36	(12,77)	26,77	(11,73)	0,914
Margén proximal	4,16	(3,55)	3,96	(3,00)	3,63	(2,67)	0,104
Margén distal	5,04	(4,02)	8,40	(7,42)	5,71	(4,29)	0,571
Diámetro tumoral	5,96	(2,59)	4,77	(2,56)	3,63	(1,18)	0,027

2.1.4. Supervivencia libre de enfermedad según Kaplan-Meier

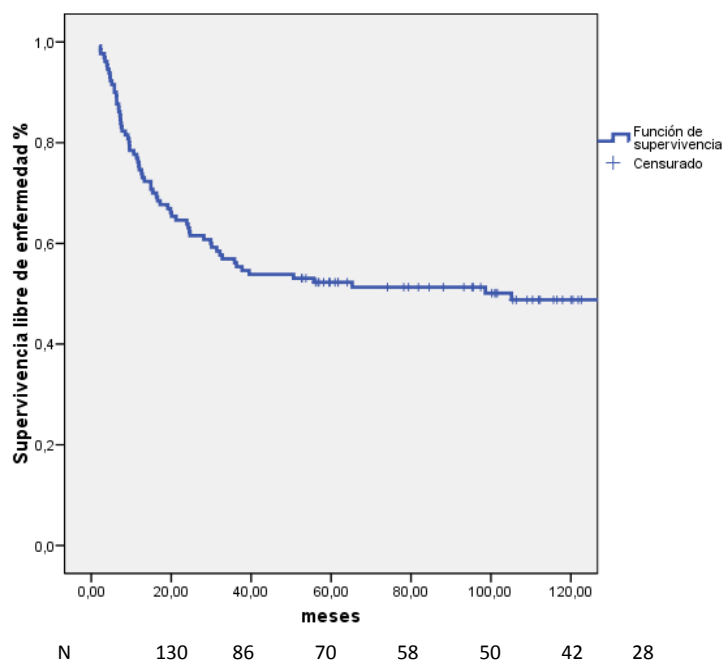
La mediana de seguimiento de la población de estudio fue de 9 años.

La probabilidad de estar libre de enfermedad al año, 5 años y 9 años, se recoge en las siguientes tablas y figura, en la que vemos que de forma global, el 75% de la población no presentó recidiva en el primer año y el 50% de la serie habían recidivado a los 5 años, siendo muy escasas las recidivas a partir de este momento.

Las mujeres recidivaron más que los hombres en el primer año, reduciéndose la diferencia a los 5 y 9 años, pero sin alcanzar esta diferencia significación estadística (Tabla 58).

Tabla 58. Supervivencia libre de enfermedad en relación al sexo.

Variable	1 año % (EE) n	5 años % (EE) n	9 años % (EE) n	P
Global	74,6 (0,03) 97	52,3 (0,04) 65	48,8 (0,04) 37	
Sexo				0,197
Hombre	80,5 (0,04) 70	56,2 (0,05) 46	51,1 (0,05) 26	
Mujer	62,8 (0,07) 27	44,2 (0,07) 19	44,2 (0,07) 19	



La supervivencia libre de enfermedad no se relacionó de forma estadísticamente significativa con las comorbilidades, si bien en los pacientes que presentaron ICC o ACV observamos mayor incidencia de recidiva (Tabla 59).

Tabla 59. Supervivencia libre de enfermedad en relación a comorbilidades.

Variables	1 año % (EE) n			3 años % (EE) n			5 años % (EE) n			p
HTA	76	(0,06)	38	56	(0,07)	28	50,1	(0,07)	15	0,648
ICC	73,6	(3,9)	92	50,4	(4,5)	60	46,7	(4,6)	33	0,054
Cardiopatía Isquémica	93,8	(0,06)	15	62,5	(0,12)	10	53,6	(0,13)	6	0,431
Arteriopatía periférica	66,7	(0,19)	4	66,7	(0,19)	4	66,7	(0,19)	4	0,461
EPOC	83,3	(0,11)	12	66,7	(0,11)	12	66,7	(0,11)	12	0,235
IRC	81,08	(0,11)	9	63,6	(0,14)	7	63,6	(0,14)	7	0,493
ACVA	84,6	(0,1)	11	76,9	(0,11)	10	76,9	(0,11)	10	0,060
DMNID	75	(0,09)	15	55	(0,11)	11	55	(0,11)	11	0,700
DMNID	60	(0,21)	3	40	(0,21)	2	40	(0,21)	2	0,448
Hipercolesterolemia	85	(0,8)	17	60	(0,11)	12	54	(0,11)	9	0,566

El periodo libre de enfermedad no se relacionó de forma estadísticamente significativa con las variables relacionadas con la técnica quirúrgica, no obstante observamos que el primer año recidivaron más los pacientes con complicaciones quirúrgicas, linfadenectomía D2 y gastrectomía total (Tabla 60).

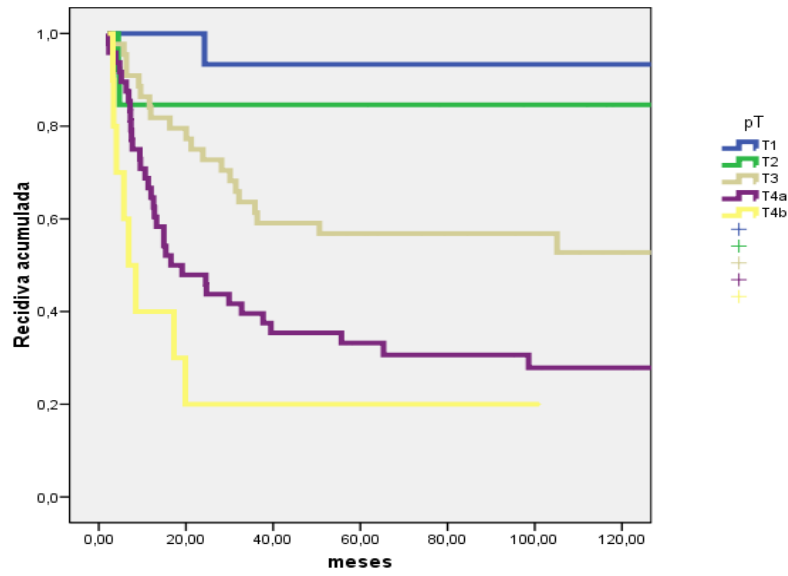
Tabla 60. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la técnica quirúrgica.

Variables	1 año % (EE) n			5 años % (EE) n			9 años % (EE) n			P
Pancreato-esplenectomía	75	(4)	86	53,5	(47)	59	51	(4,8)	34	0,356
Complicaciones quirúrgicas										0,647
Si	71,4	(0,06)	35	49	(0,07)	24	49	(0,07)	24	
No	77,2	(0,4)	61	55,7	(0,05)	44	50,2	(0,05)	24	
Extensión linfadenectomía										0,966
D0	81,8	(0,11)	9	54,5	(0,15)	6	54,5	(0,15)	6	
D1	75,6	(0,06)	31	53,7	(0,07)	22	50,8	(0,07)	18	
D2	73,1	(0,05)	57	51,3	(0,05)	39	47,3	(0,05)	23	
Linfadenectomía radical										0,810
Si	74	(0,04)	77	50,9	(0,04)	52	46,8	(0,05)	30	
No	75	(0,08)	18	54,2	(0,1)	13	54,2	(0,1)	13	
Tipo de gastrectomía										0,538
Subtotal	76,7	(0,5)	46	55	(0,06)	33	53	(0,06)	27	
Total	72,9	(0,05)	51	50	(0,06)	35	45,7	(0,06)	20	

La supervivencia libre de enfermedad se relacionó de forma estadísticamente significativa con la penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y Estadio (TNM 7 ed), de manera que para las categorías avanzadas pT3, pT4, N3a, N3b y estadios IIIB y IIIC, la recidiva fue más frecuente en el primer año de seguimiento, estabilizándose a partir del quinto año (Tabla 61 y figuras 38, 39 y 40).

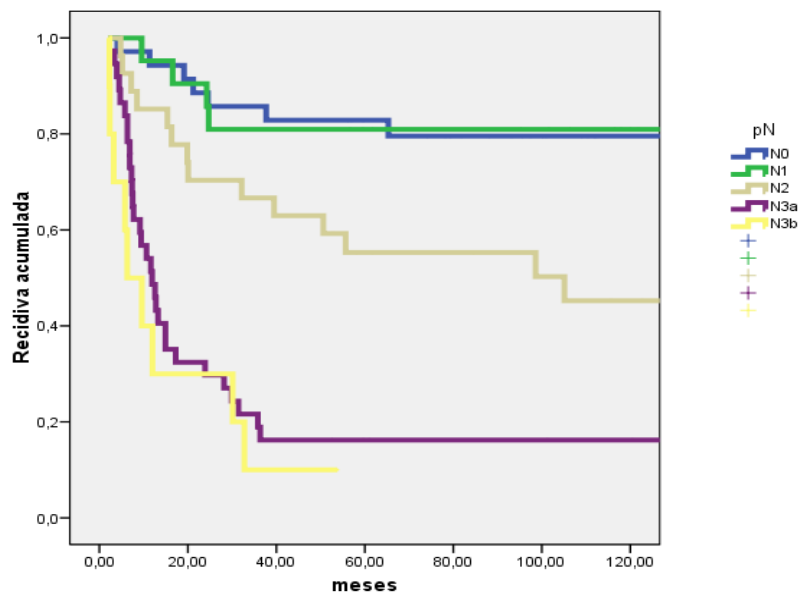
Tabla 61. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y Estadio (TNM 7 ed).

Variables	1 año % (EE) n			5 años % (EE) n			9 años % (EE) n			P
pT										<0,001
T1b	100	(0,0)	13	92,3	(0,07)	12	92,3	(0,07)	12	
T2	84,6	(0,1)	11	84,6	(0,1)	11	84,6	(0,1)	11	
T3	81,8	(0,05)	36	56,8	(0,07)	25	52,8	(0,08)	13	
T4a	64,6	(0,06)	31	33,2	(0,06)	15	27,9	(0,06)	10	
T4b	40	(0,15)	4	20	(0,12)	2	20	(0,12)	2	
pN										<0,001
N0	94,3	(0,03)	33	82,9	(0,06)	29	79,5	(0,06)		
N1	95,2	(0,04)	20	81	(0,08)	17	81	(0,08)	17	
N2	85,2	(0,06)	23	55,3	(0,09)	14	45,3	(0,1)	9	
N3a	48,6	(0,08)	18	16,2	(0,06)	6	16,2	(0,06)	6	
N3b	30	(0,14)	3	10	(0,09)	1	10	(0,09)	1	
ESTADIO										<0,001
IA	100	(0,0)	12	100	(0,0)	12	100	(0,0)	12	
IB	100	(0,0)	8	87,5	(0,11)	7	87,5	(0,11)	7	
IIA	100	(0,0)	12	91,7	(0,08)	11	91,7	(0,08)	11	
IIIB	92,9	(0,06)	13	71,4	(0,12)	10	62,5	(13,5)	7	
IIIA	88	(0,06)	22	64	(0,09)	16	58,2	(0,10)	10	
IIIB	61,3	(0,08)	19	64	(0,09)	16	27,4	(0,08)	6	
IIIC	39	(0,09)	11	7,1	(0,04)	2	-			



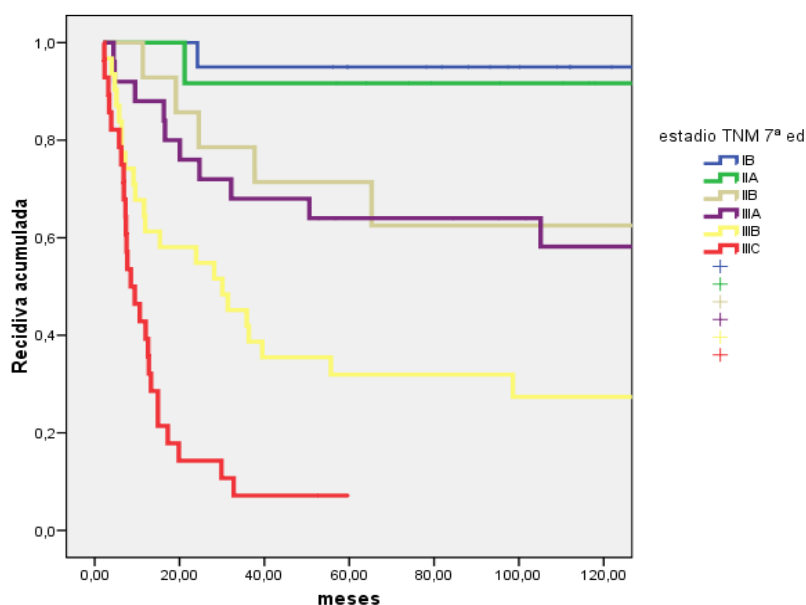
T1	15	14	14	11	11	8	6
T2	13	11	10	10	8	8	4
T3	44	35	26	22	17	15	9
T4a	48	23	17	13	12	10	9
T4b	10	2	2	1	0	0	

Figura 38. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la penetración tumoral (pT)



N0	31	32	29	26	21	13	10
N1	21	19	17	15	14	13	9
N2	27	20	17	13	12	10	7
N3a	37	12	6	4	3	3	2
N3b	10	3	1	0			

Figura 39. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la afectación ganglionar (pN)



I	20	19	19	16	15	11	7
IIA	12	11	11	10	7	6	3
IIB	14	12	10	10	7	7	6
IIIA	25	20	17	14	14	12	8
IIIB	31	18	11	8	7	6	4
IIIC	28	4	2	0			

Figura 40. Supervivencia libre de enfermedad en relación al estadio TNM

El período libre de enfermedad se relacionó con la enfermedad residual microscópica (UICC R1) de forma significativa, presentando mayor recidiva en el primer año de seguimiento. Atendiendo al tipo de enfermedad residual, observamos una menor supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes R1 con afectación del margen distal durante el primer año de seguimiento, si bien no se alcanza significación estadística posiblemente por un número escaso de datos (Tabla 62 y figura 41).

Tabla 62. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la enfermedad residual (UICCR) y enfermedad residual microscópica (R1).

Variables	1 año % (EE) n		5 años % (EE) n		9 años % (EE) n		P
UICCR							0,028
R0	78,9	(0,03) 86	56	(0,04) 61	51,7	(0,05) 31	
R1	52,4	(0,10) 11	32,7	(0,10) 6	32,7	(0,004) 6	
R1							0,091
Márgen proximal	0		0		0		
Márgen distal	40	(0,21) 2	20	(0,17) 1	20	(0,17) 1	
Lecho tumoral	80	(0,12) 8	48	(0,16) 4	48	(0,16) 4	
Lecho tumoral y márgen proximal	0		0		0		
Lecho tumoral y márgen distal	0		0		0		

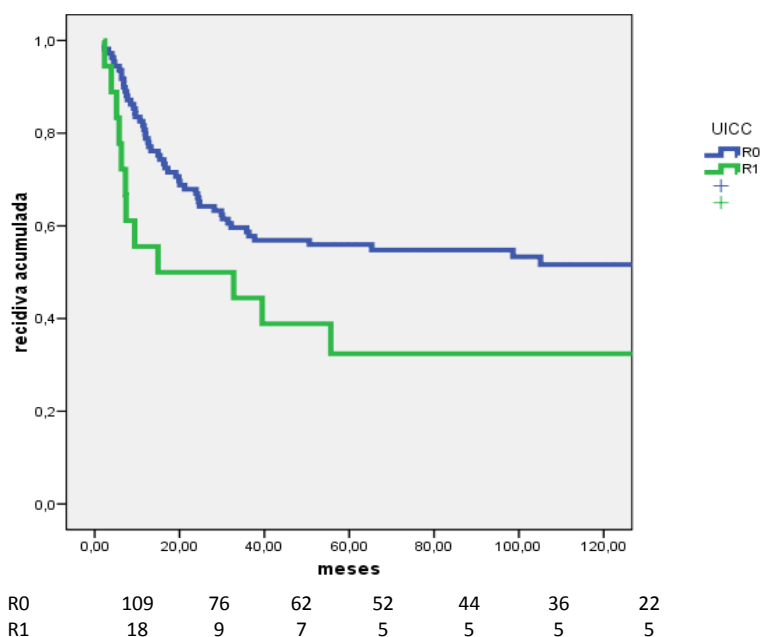


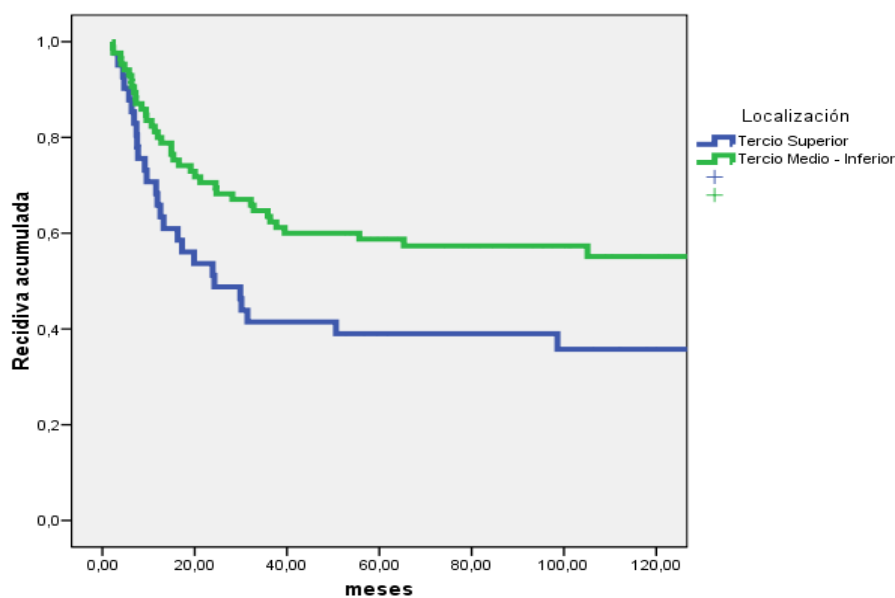
Figura 41. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la enfermedad residual (UICC)

Respecto a las variables anatómo-patológicas observamos que la supervivencia libre de enfermedad fue estadísticamente menor en pacientes cuyo tumor estaba localizado en el tercio gástrico proximal o medio frente al distal, así como para tumores con de tipo ulcerado o infiltrativo frente a los polipoides o polipoides-ulcerados. También la presencia de infiltración vascular se asoció con un menor período libre de enfermedad de forma significativa (Tabla 63 y figuras 42 ,43 y 44).

Tabla 63. Supervivencia libre de enfermedad en relación a variables anatomopatológicas Tipo Histológico

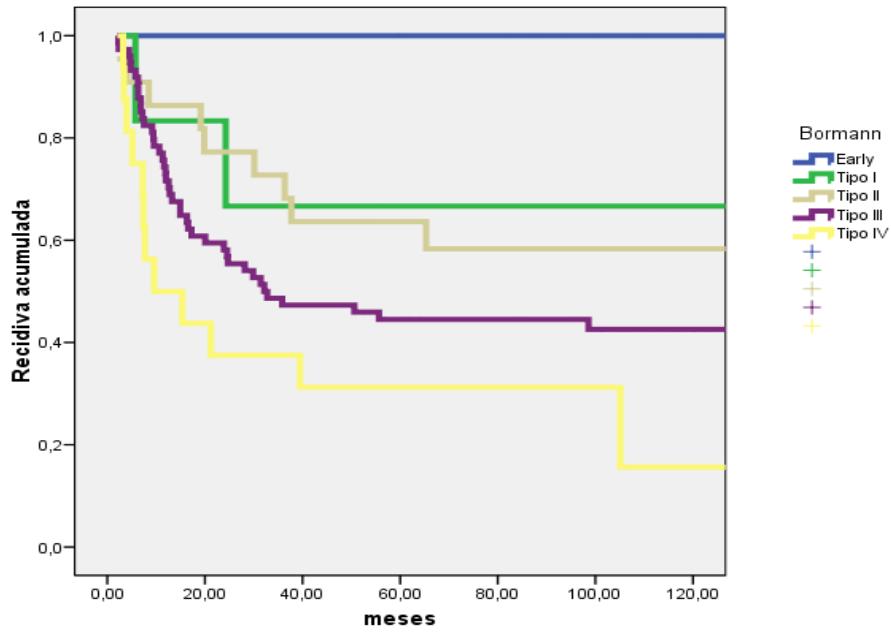
Variables	1 año % (EE) n		5 años % (EE) n		9 años % (EE) n		P
Localización							0,023
Cardias/Proximal/ MedioDistal	66	(0,07) 27	39	(0,07) 16	36	(0,07) 11	
	80	(0,04) 68	59	(0,05) 48	55	(0,05) 25	
Borrmann							0,001
I	83,3	(15,2) 5	66,7	(19,2) 4	66,7	(19,2) 4	
II	86,4	(7,3) 19	63,6	(10,6) 14	63,6	(10,6) 14	
III	71,6	(15,2) 53	44,5	(5,8) 31	42,6	(5,9) 22	
IV	50	(12,5) 8	31,3	(11,6) 5	15,6	(12,5) 1	
Lauren							0,55
Intestinal	66,7	(0,08) 22	42,4	(0,08) 14	42,4	(0,08) 14	
Difuso	77,3	(0,05) 51	57,6	(0,06) 38	52,3	(0,06) 24	
Mixto	85,7	(0,13) 6	57,1	(0,18) 4	38,1	(0,19) 2	

Variables	1 año % (EE) n	5 años % (EE) n	9 años % (EE) n	P
Grado histológico				0,04
I: Bien dif.	86,7 (0,08) 13	66,7 (0,12) 10	57,1 (0,13) 6	
II: Mod. dif.	80 (0,06) 36	62,2 (0,07) 28	62,2 (0,07) 28	
III: Pob. dif	69,6 (0,06) 39	46,4 (0,06) 26	42,3 (0,06) 19	
IV: Indif.	55,6 (0,16) 5	33,3 (0,15) 3	16,7 (0,14) 1	
Tipo Histológico				0,555
Anillo de sello	71,4 (7,6) 25	45,7 (8,4) 16	45,7 (8,4) 16	
Túbulo -papilar	77,6 (4,5) 66	55,5 (5,4) 47	51,8 (5,6) 26	
Permeación linfática				0,1
Si	69,6 (0,09) 16	38 (0,1) 7	31,7 (0,1) 5	
No	75,2 (0,04) 78	55,2 (0,04) 58	52 (0,05) 31	
Infiltración perineural				0,490
Si	78,6 (6,3) 33	47,2 (7,8) 17	43,8 (7,9) 13	
No	72,7 (4,7) 64	54,5 (5,3) 48	51 (5,5) 28	
Infiltración vascular				0,030
Si	61,3 (8,7) 19	35,5 (8,6) 11	35,5 (8,6) 11	
No	78,8 (4,1) 78	57,5 (5) 55	53,1 (5,2) 32	



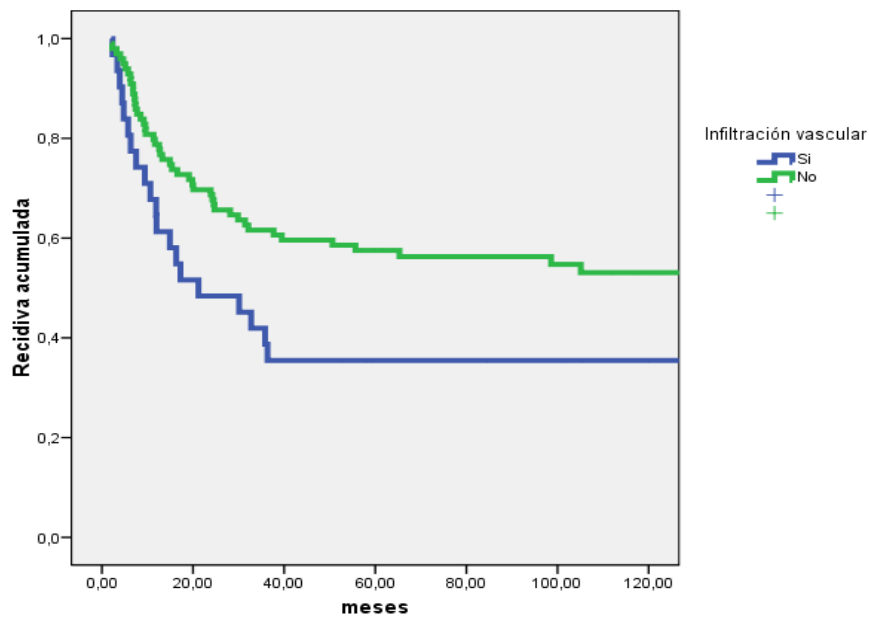
Tercio Superior	41	22	17	13	12	11	7
Tercio Medio - Inferior	85	62	51	44	37	30	20

Figura 42. Supervivencia libre de enfermedad en relación a la localización tumoral



Early	12	12	12	12	12	12	12
Tipo I	6	5	4	2	2	2	2
Tipo II	22	17	14	13	9	8	6
Tipo III	74	45	35	29	26	22	13
Tipo IV	16	17	5	3	2	2	1

Figura 43. Supervivencia libre de enfermedad en relación al cáncer precoz y al tipo macroscópico según Borrmann



Si	31	16	11	8	8	7	4
No	99	70	59	50	42	35	24

Figura 44. Supervivencia libre de enfermedad en relación con la infiltración vascular

2.1.5. COX: UNIVARIADO Y MODELO REGRESIÓN

2.1.5.1. Análisis univariado

En el análisis univariado, sólo los pacientes con antecedentes de ACVA presentaron un mayor riesgo de recidiva ($p: 0,034$) (Tabla 64).

Tabla 64. Análisis univariante de variables sociodemográficas y comorbilidades en relación con la recidiva.

Variable	N	HR	IC 95%	p
Sexo				0,197
Hombre	87	1	0,84 – 2,30	
Mujer	43	1,39		
HTA				0,647
No	80	1		
Sí	50	0,889	0,53 – 1,47	
ICC				0,20
No	125	1		
Sí	5	0,046	0,00 – 5,43	
Cardiop. Isquémica				0,415
No	111	1	0,33 – 1,60	
Sí	16	0,731		
Arteriop. Periférica				0,428
No	123	1	0,14 – 2,42	
Si	6	0,593		
EPOC				0,208
No	111	1	0,26 – 1,40	
Si	18	0,604		
IRC				0,472
No	119	1	0,25 – 1,93	
Si	11	0,703		
ACVA				0,034
No	116	1	0,10 – 1,10	
Si	13	0,345		
DMNID				0,695
No	109	1	0,43 – 1,76	
Si	20	0,871		
DMID				0,481
No	124	1	0,48 – 4,98	
Si	5	1,561		
Hipercolesterolemia				0,557
No	108	1	0,40 – 1,68	
Si	20	0,814		

Las variables dependientes de la técnica quirúrgica no se asociaron a un mayor riesgo de recidiva en nuestra serie (Tabla 65.)

Tabla 65. Análisis univariado de variables de técnica quirúrgica en relación con la recidiva.

Variable	n	HR	IC 95%	p
Esplenectomía oncológica				0,338
Si	11	1,499		
No	118	1	0,68 – 3,28	
Esplenectomía incidental				0,984
Si	2	0,980		
No	127	1	0,136 – 7,07	
Pancreatectomía				0,668
Si	3	1,384		
No	124	1	0,33 – 5,67	
Complicaciones quirúrgicas				0,648
Si	49	1,12		
No	79	1	0,67 – 1,86	
Extensión linfadenectomía				0,966
D0	11	1		
D1	41	1,09	0,41 – 2,93	
D2	78	1,13	0,44 – 2,86	
Linfadenectomía radical				0,814
Si	104	1,080		
No	24	1	0,56 – 2,06	
Tipo de Gastrectomía				0,538
Subtotal	60	1		
Total	70	1,16	0,71 – 1,90	

El grado de penetración tumoral (pT) a partir de una afectación subserosa (T3), el número de adenopatías metastásicas (pN) a partir de 3 (pN2), el Estadío tumoral (TNM 7 ed.) a partir del IIIA y la presencia de enfermedad residual microscópica (UICC R1) aumentaron el riesgo de recidiva con clara significación estadística (Tabla 66).

Tabla 66. Análisis univariante de variables pT, pN, Estadio y Enfermedad residual (UICCR) en relación con la recidiva.

Variable	n	HR	IC 95%	P
pT				<0,001
T1	15	1		
T2	13	2,56	0,23 – 28,31	
T3	44	8,47	1,13 – 63,12	
T4a	48	17,37	2,37 – 127,13	
T4b	10	31,45	3,19 – 252,55	
pN				< 0,001
N0	35	1		
N1	21	0,94	0,27 – 3,21	
N2	27	3,02	1,22 – 7,50	
N3a	37	9,19	3,99 – 21,13	
N3b	10	12,87	4,72 – 35,08	
ESTADIO				< 0,001
I	20	1		
IIA	12	1,70	0,10 – 27,19	
IIB	14	7,98	0,93 – 68,31	
IIIA	25	9,71	1,24 – 75,92	
IIIB	31	24,36	3,27 – 181,10	
IIIC	28	63,87	8,54 – 477,64	
UICCR				0,03
R0	109	1		
R1	21	1,92	1,06 – 3,48	

La localización tumoral en UEG o tercio superior gástrico, y la infiltración vascular aumentaron de forma estadísticamente significativa el riesgo de recidiva (Tabla 67).

Tabla 67. Análisis univariante de variables anatomopatológicas en relación con la recidiva.

Variable	n	HR	IC 95%	p
Localización				0,025
Tercio Medio- Distal	41	1		
UEG - proximal	85	1,77	1,07 – 2,9	
Borrmann				0,134
I	6	1		
II	22	1,21	0,26 – 5,61	
III	74	2,01	0,47 – 8,31	
IV	16	3,53	0,78 – 15,80	
Lauren				0,564
Intestinal	33	1		
Difuso	66	1,19	0,40 – 3,52	
Mixto	7	0,87	0,30 – 2,47	
Grado histológico				0,066
I: Bien dif.	15	1		
II: Mod. dif.	45	1,04	0,41 – 2,65	
III: Pob. dif.	56	1,78	0,74 – 4,26	
IV: Indif.	9	3,01	1,01 – 8,98	
Tipo Histológico				0,33
Papilar – tubular	85	1		
Mucinoso	3	0,65	0,08 – 4,73	
Indiferenciado	6	2,51	0,99 – 6,38	
Anillo de sello	35	1,17	0,68 – 2,03	
Permeación linfática				0,128
No	105	1		
Si	23	1,59	0,89 – 2,85	
Infiltración perineural				0,49
No	88	1		
Si	42	1,19	0,71 – 1,98	
Infiltración vascular				0,04
No	99	1		
Si	31	1,78	1,05 – 3,01	

El empleo de neoadyuvancia o adyuvancia no aumentaron el riesgo de recidiva tal y como puede observarse en la siguiente tabla.

Tabla 68. Análisis univariante de tratamientos complementarios en relación con la recidiva.

Variable	n	HR	IC 95%	p
Neoadyuvancia				0,620
Sí	15	1		
No	109	1,23	0,53 - 2,80	
Adyuvancia				0,669
Sí	15	1		
No	109	1,16	0,59 - 2,28	

En cuanto a las variables cuantitativas, observamos como la presencia de ganglios metastásicos y el diámetro tumoral, aumentaron el riesgo de recidiva de forma significativa (Tabla 69).

Tabla 69. Variables cuantitativas en relación con la recidiva

Variable	B	HR	IC 95%	p
Edad	0,008	1,008	0,98 - 1,03	0,425
Ganglios resecaos	0,016	1,016	0,99 - 1,03	0,137
Ganglios metastásicos	0,90	1,094	1,06 - 1,12	<0,001
Márgen proximal	-0,093	0,911	0,83 - 1,00	0,041
Márgen distal	0,030	1,03	0,97 - 1,08	0,275
Diámetro tumoral	0,158	1,171	1,07 - 1,27	0,001

En resumen, las variables con mayor riesgo de recidiva y significación estadística ($p < 0,05$) fueron las siguientes como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 70. Variables asociadas a mayor riesgo de recidiva en nuestra serie

Variabes	HR	IC	p
Penetración tumoral subserosa (T3)	8,4	1,1 - 63,2	< 0,001
Categoría N > N2 (3 adenopatías mts)	3,02	1,2 - 7,5	< 0,001
Estadio tumoral (TNM 7 ed.) > IIIA	9,71	1,24 - 75,92	< 0,001
Localización tercio superior	1,7	1,7 - 2,9	0,025
Infiltración vascular	1,78	1,05 - 3,01	0,04
UICC R1	1,92	1,06 - 3,48	0,03
Ganglios metastásicos	1,09	1,06 - 1,12	< 0,001
Diámetro tumoral	1,17	1,07 - 1,27	< 0,001

2.1.5.2. Modelo de regresión de Cox

En el estudio multivariante, observamos como en nuestra serie la categoría ganglionar pN y la penetración tumoral pT, tuvieron relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la recidiva como factores independientes (Tabla 71).

Para valorar la relación de la afectación metastásica ganglionar (pN) con la recidiva, determinamos un número de 3 adenopatías metastásicas como punto de corte con mejor sensibilidad/especificidad mediante curva ROC (Sensibilidad: 78,5 %; Especificidad 75,4 %; IC del 95% 74% – 88% y area bajo la curva del 82%). De manera que para un número de adenopatías metastásicas mayor o igual a 3 el riesgo de recidiva aumenta en 4,1 veces.

En relación con la penetración tumoral pT, observamos como a partir de un estadio p T3 con afectación subserosa se produce un aumento del riesgo de recidiva de 3,9 veces.

Tabla 71. Estudio multivariante en relación con la recidiva tumoral

Variables	β	HR (Expb)	IC 95%	p
pN	1,419	4,135	2,097 – 8,153	< 0,0001
pT	1,380	3,974	1,190 – 13,272	0,025

2.2. Mortalidad y supervivencia

2.2.1. DESCRIPTIVO

El 51% de los pacientes (n 66) fallecieron por causa tumoral, tal como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 72. Estado final de pacientes en relación con la Supervivencia.

Estados	Frecuencia	Porcentaje
Fallecido por tumor	66	50,8
Vivo	48	36,9
Fallecido por otra causa	15	11,5
Perdido	1	0,8
Total	130	100,0

2.2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD

La mediana de seguimiento de los pacientes según la mortalidad fue de 5,6 años.

Tanto en los pacientes vivos como en los fallecidos por causa tumoral, el sexo masculino fue el más frecuente (70,3% y 63,6% respectivamente), no encontrándose diferencias estadísticamente significativa con respecto a la mujer ($p=0,419$).

En cuanto a la media de edad, fue muy similar tanto para los pacientes que fallecieron como para los vivos (Figura 45).

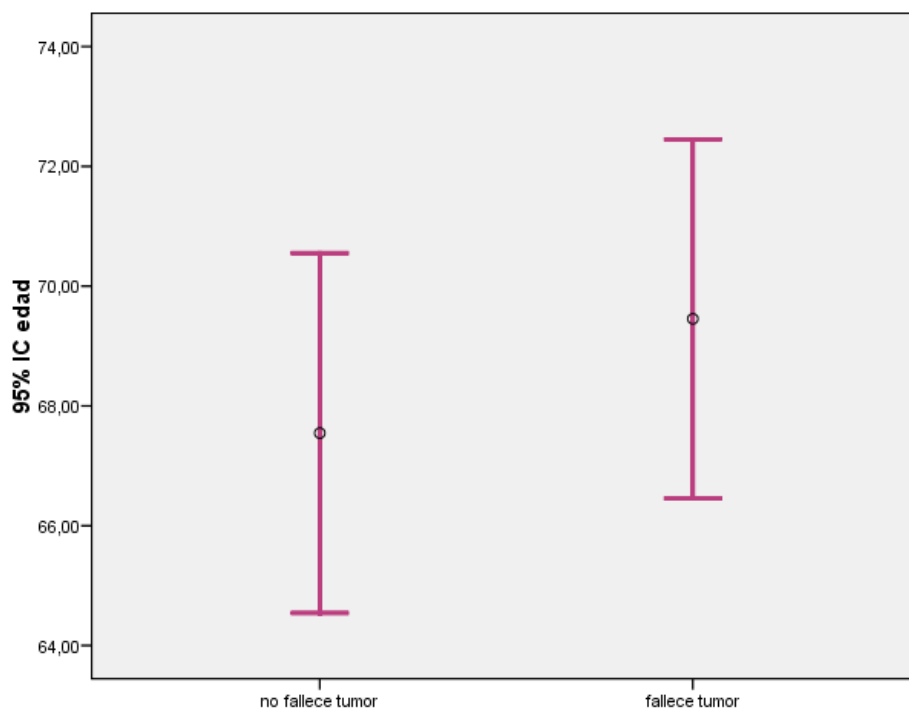


Figura 45. Media de edad en pacientes vivos / fallecidos

Las principales características de los pacientes se resumen en las siguientes tablas, en la que vemos que de todas las comorbilidades solo la ICC y el ACVA tuvieron relación estadística con un menor riesgo de fallecer por tumor, aunque con un número muy escaso de casos (Tabla 73).

Tabla 73. Comorbilidades en relación a fallecimiento por causa tumoral

Variables	No fallece por tumor N (%)	Fallece por tumor N (%)	p
HTA	25 (39,1)	25 (37,9)	0,809
ICC	5 (7,8)	0 (0)	0,027
Cardiopatía Isquémica	9 (14,5)	7 (10,8)	0,525
Arteriopatía periférica	4 (6,3)	2 (3)	0,367
EPOC	12 (18,8)	6 (9,2)	0,119
IRC	7 (10,9)	4 (6,1)	0,318
ACVA	10 (15,9)	3 (4,5)	0,033
DMNID	11 (17,2)	9 (13,8)	0,600
DMNID	3 (2,1)	3 (4,6)	0,660
Hipercolesterolemia	11 (17,2)	9 (14,1)	0,626

Respecto a las variables relacionadas con la técnica quirúrgica, no observamos relación estadísticamente significativa con la mortalidad por causa tumoral (Tabla 74).

Tabla 74. Técnica quirúrgica en relación a la mortalidad por causa tumoral

Variables	No fallece por tumor n (%)	Fallece por tumor n(%)	p
PancreatoEsplenectomía	58 (92,1)	56 (87,5)	0,396
Complicaciones quirúrgicas	23 (35,9)	26 (40,6)	0,585
Extensión linfadenectomía			0,934
D0	6 (9,4)	5 (7,6)	
D1	20 (31,3)	21 (31,8)	
D2	38 (59,4)	40 (60,6)	
Linfadenectomía radical	49 (79,0)	55 (83,3)	0,533
Tipo de gastrectomía			0,607
Subtotal	31 (48,4)	29 (43,9)	
Total	33 (51,6)	37 (56,1)	

En cuanto a la estadificación, observamos como la penetración tumoral (pT) a partir de la categoría pT4a (afectación serosa), la afectación ganglionar (pN) a partir de la categoría pN2 (2 adenopatías afectadas) y el estadio desde el IIIB, se asociaron de forma significativa con la mortalidad por causa tumoral (Tabla 75).

Tabla 75. TNM (7ª Ed.) en relación con la mortalidad por causa tumoral

Variables	No fallece por tumor n (%)	Fallece por tumor n(%)	p
pT			<0,001
T1a	2 (3,1)	0 (0,0)	
T1b	12 (18,8)	1 (1,5)	
T2	10 (15,6)	3 (4,5)	
T3	24 (37,5)	20 (30,3)	
T4a	14 (21,9)	34 (51,5)	
T4b	2 (3,1)	8 (12,1)	
pN			<0,001
N0	28 (43,8)	7 (10,6)	
N1	17 (26,6)	4 (6,1)	
N2	12 (18,8)	15 (22,7)	
N3a	6 (9,4)	31 (47)	
N3b	1 (1,6)	9 (13,6)	
ESTADIO			<0,001
IA	12 (18,8)	0 (0,0)	
IB	7 (10,9)	1 (1,5)	
IIA	11 (17,2)	1 (1,5)	
IIB	8 (12,5)	6 (9,1)	
IIIA	15 (23,4)	10 (15,2)	
IIIB	9 (14,1)	22 (33,3)	
IIIC	2 (3,1)	26 (39,4)	

La enfermedad residual según la clasificación UICCR, y el tipo de afectación residual microscópica (R1) no se asoció de forma significativa con la mortalidad por causa tumoral, si bien observamos una mayor mortalidad en los pacientes R1 (Tabla 76).

Tabla 76. Enfermedad residual en relación con la mortalidad por causa tumoral

UICCR	No fallece por tumor N (%)	Fallece por tumor N(%)	P
R0	57 (89,1)	52 (78,8)	0,112
R1	7 (11,0)	11 (21,2)	

Respecto a las variables anatomopatológicas, la localización tumoral en UEG y el tipo ulcerado-infiltrativo según la clasificación de Borrmann se asociaron de forma significativa con la mortalidad por causa tumoral (Tabla 77).

Tabla 77. Variables anatomopatológicas en relación a la mortalidad por causa tumoral

Variables	No fallece por tumor n (%)	Fallece por tumor n(%)	p
Localización			0,044
UEG tipo II-III	6 (9,4)	17 (25,8)	
Tercio proximal	9 (14,1)	9 (13,6)	
Tercio Medio	19 (29,7)	8 (12,1)	
Tercio Distal	28 (43,8)	30 (45,5)	
Linitis plástica	2 (3,1)	2 (3,0)	
Borrmann			0,001
I	4 (6,3)	2 (3)	
II	13 (20,3)	9 (13,6)	
III	31 (48,4)	43 (65,2)	
IV	4 (6,3)	12 (18,2)	
Early	12 (18,8)	0 (0,0)	
Lauren			0,667
Intestinal	14 (27,5)	19 (34,5)	
Difuso	34 (66,7)	32 (58,2)	
Mixto	3 (5,9)	4 (7,3)	
Grado histológico			0,083
I: Bien diferenciado	8 (12,9)	7 (11,1)	
II: Moderadamente dif.	28 (45,2)	17 (27,0)	
III: Pobrementemente dif	24 (38,7)	32 (50,8)	
IV: Indiferenciado	2 (3,2)	7 (11,1)	
Tipo Histológico			0,547
Túbulo-papilar	44 (73,3)	41 (68,3)	
Anillo de sello	16 (26,7)	19 (31,7)	
Permeación linfática	8 (12,7)	15 (32,1)	0,126
Infiltración perineural	19 (29,7)	23 (34,8)	0,529
Infiltración vascular	11 (17,2)	20 (30,3)	0,079

Los tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes no se asociaron de forma significativa con la mortalidad por causa tumoral (Tabla 78).

Tabla 78. Tratamientos complementarios en relación con la mortalidad por causa tumoral

Variables	No fallece por tumor n (%)	Fallece por tumor n(%)	p
Neoadyuvancia	9 (15)	6 (9,4)	0,337
Adyuvancia	9 (15)	10 (15,6)	0,923

En cuanto a las variables cuantitativas, el mayor número de ganglios metastásicos, el menor margen proximal y el mayor diámetro tumoral se asociaron de forma significativa con la mortalidad por causa tumoral (Tabla 79).

Tabla 79. Variables cuantitativas en relación con la mortalidad por causa tumoral

Variables	No fallece por tumor Media (DE)	Fallece por tumor Media (DE)	p
Ganglios metastásicos	3,6 (2,1)	5,2 (2,5)	< 0,001
Ganglios resecaados	25,1 (10,9)	28,3 (13,0)	0,236
Márgen proximal	4,9 (2,9)	4 (3,2)	0,039
Márgen distal	5,3 (4,0)	6 (5,4)	0,712
Diámetro tumoral	2,3 (3,5)	9,3 (8,2)	< 0,001

2.2.3. TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD. KAPLAN-MEIER

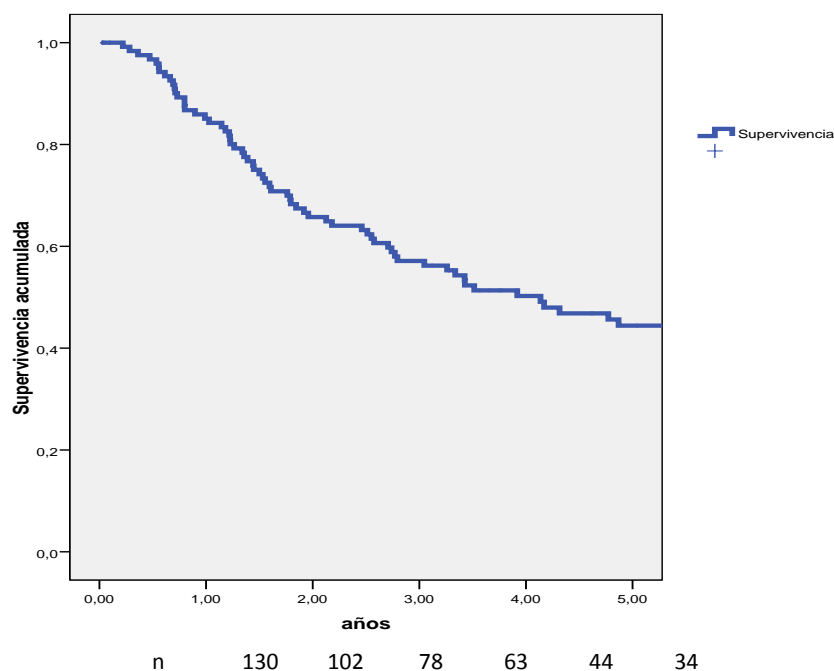
La mediana de seguimiento de la población de estudio fue de 5,6 años.

La probabilidad de supervivencia (excluyendo a los pacientes fallecidos por causas no tumorales) al año, 3 años y 5 años, se recoge en la siguiente tabla y figura, en la que vemos una supervivencia del 85% de la población en el primer año, y del 44% a los 5 años.

En relación con el sexo, observamos como el sexo masculino presento una mayor supervivencia que el sexo femenino en el primer año, si bien esta diferencia no fue tan acusada a los 3 y 5 años y no alcanzó significación estadística (Tabla 80 y figura 46).

Tabla 80. Supervivencia específica en relación al sexo

Variable	1 año % (EE) n	3 años % (EE) n	5 años % (EE) n	p
Global	85 (0,03) 102	57 (0,04) 65	44,4 (0,04) 37	
Sexo				0,203
Hombre	89 (0,03) 73	59 (0,05) 45	49,7 (0,05) 27	
Mujer	77 (0,06) 29	53 (0,08) 20	34,0 (0,08) 10	



Dentro de las comorbilidades, solo la arteriopatía periférica o DMNID mostraron una mayor mortalidad por tumor en el primer año de seguimiento, aunque sin alcanzar significación estadística al final del mismo (Tabla 81).

Tabla 81. Supervivencia específica en relación a comorbilidades.

Comorbilidades	1 año % (EE) n			3 años % (EE) n			5 años % (EE) n			P
HTA	82	(0,05)	36	58,3	(0,07)	23	42	(0,08)	12	0,515
ICC	100			100			100			-
Cardiopatía Isquémica	92	(0,07)	12	61,5	(0,13)	8	52,7	(0,14)	6	0,579
Arteriopatía periférica	75	(0,21)	3	50	(0,25)	2	50	(0,25)	2	0,884
EPOC	93	(0,06)	13	57	(0,13)	8	57	(0,13)	8	0,679
IRC	89	(0,10)	8	56	(0,16)	5	56	(0,16)	5	0,786
ACVA	90	(0,09)	9	80	(0,12)	8	67	(0,16)	5	0,184
DMNID	89,5	(0,07)	17	56,7	(0,11)	10	51	(0,11)	9	0,704
DMNID	75	(0,21)	3	25	(0,21)	1	25	(0,21)	1	0,164
Hipercolesterolemia	87,5	(0,08)	14	50	(0,12)	8	50	(0,12)	8	0,947

En cuanto a las variables relacionadas con la técnica quirúrgica, observamos que los pacientes con complicaciones quirúrgicas respecto a los que no las presentaron, tuvieron una menor probabilidad de supervivencia al tercer y quinto año, aunque no se demostró significación estadística. No observamos diferencias en supervivencia para otras variables como la extensión de la linfadenectomía, tipo de gastrectomía o linfadenectomía radical (Tabla 82).

Tabla 82. Supervivencia específica en relación a la técnica quirúrgica.

Variables	1 año % (EE) n	3 años % (EE) n	5 años % (EE) n	P
Pancreato esplenectomía				0,411
Si	84,6 (0,1) 11	42,7 (0,14) 5	42,7 (0,14) 5	
No	85,7 (0,03) 89	59,4 (0,04) 59	45 (0,05) 54	
Complicaciones quirúrgicas				0,084
Si	81,4 (0,05) 35	50 (0,07) 20	32,7 (0,08) 8	
No	89,4 (0,03) 67	62,6 (0,05) 45	51,5 (0,06) 29	
Extensión linfadenectomía				0,998
D0	89 (0,1) 8	66,7 (0,15) 6	44,4 (0,16) 4	
D1	82 (0,06) 32	58,5 (0,08) 21	45 (0,08) 12	
D2	86,2 (0,04) 62	55 (0,05) 38	44,7 (0,06) 24	
Linfadenectomía radical				0,912
Si	86,7 (0,03) 84	56,3 (0,05) 52	43,4 (0,05) 29	
No	76,2 (0,93) 16	57,1 (0,1) 12	45,7 (0,1) 8	
Tipo de gastrectomía				0,651
Subtotal	85,3 (0,04) 46	61 (0,06) 31	45 (0,07) 17	
Total	85 (0,04) 56	54 (0,06) 34	44,2 (0,06) 20	

La supervivencia se relacionó de forma significativa con la penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y Estadio (TNM 7 ed), de manera que en el primer año de seguimiento observamos una mayor mortalidad por tumor en las categorías más avanzadas pT4a y p T4b, N3a y N3b, y estadios IIIB y IIIC (tabla 83 y figuras 47, 48 y 49). Estas diferencias se mantuvieron de forma significativa a los 3 y 5 años de seguimiento.

Tabla 83. Supervivencia específica en relación a la penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y Estadio (TNM 7 ed).

Variables	1 año % (EE) n	3 años % (EE) n	5 años % (EE) n	p
pT				<0,001
T1b	100/15	93 (0,06) 13	93 (0,06) 13	
T2	91 (0,08) 10	72,7 (0,13) 8	72,7 (0,13) 8	
T3	92,4 (0,04) 36	61,6 (0,07) 24	47,7 (0,08) 13	
T4a	76,2 (0,63) 35	45,6 (0,07) 20	27,3 (0,07) 9	
T4b	70 (0,14) 7	24 (0,14) 2	12 (0,11) 1	
pN				<0,001
N0	100/35	87,8 (0,05) 28	80,3 (0,08) 16	
N1	100/21	83,3 (0,08) 15	77,4 (0,1) 13	
N2	87,5 (0,06) 21	62,2 (0,1) 14	41,5 (0,10) 7	
N3a	74,5 (0,07) 26	21 (0,7) 7	4 (0,04) 1	
N3b	40 (0,15) 4	20 (0,12) 2	20 (0,12) 1	
ESTADIO				<0,001
I	100/20	94 (0,05) 17	94 (0,05) 17	
IIA	100/12	100/12	87,5 (0,11) 7	
IIB	100/14	66,7 (0,13) 8	58 (0,14) 5	
IIIA	95,7 (0,04) 22	69,6 (0,09) 16	59,3 (0,1) 10	
IIIB	75,3 (0,08) 21	39 (0,09) 10	18 (0,08) 3	
IIIC	60,7 (0,09) 17	19 (0,07) 5	0(0)0	

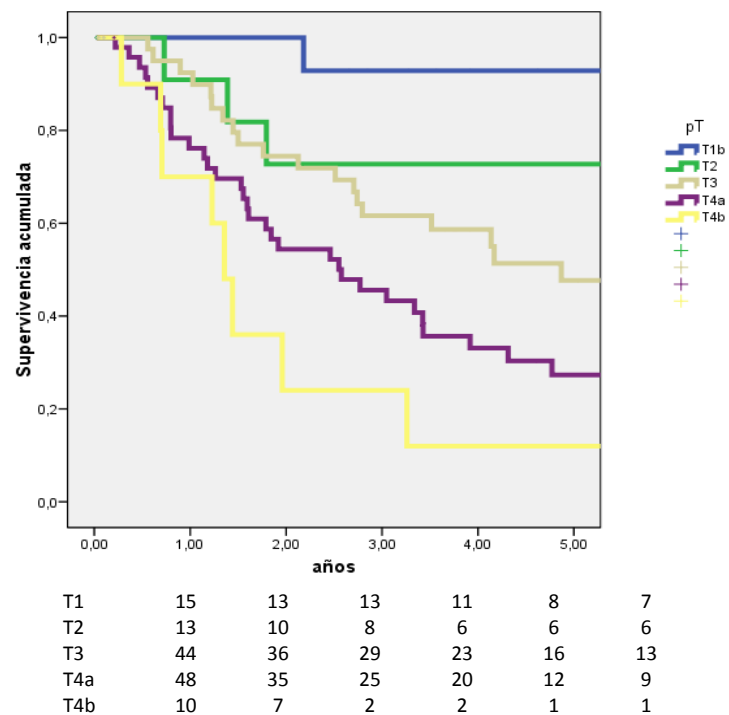


Figura 47. Supervivencia específica en relación a la penetración tumoral (pT)

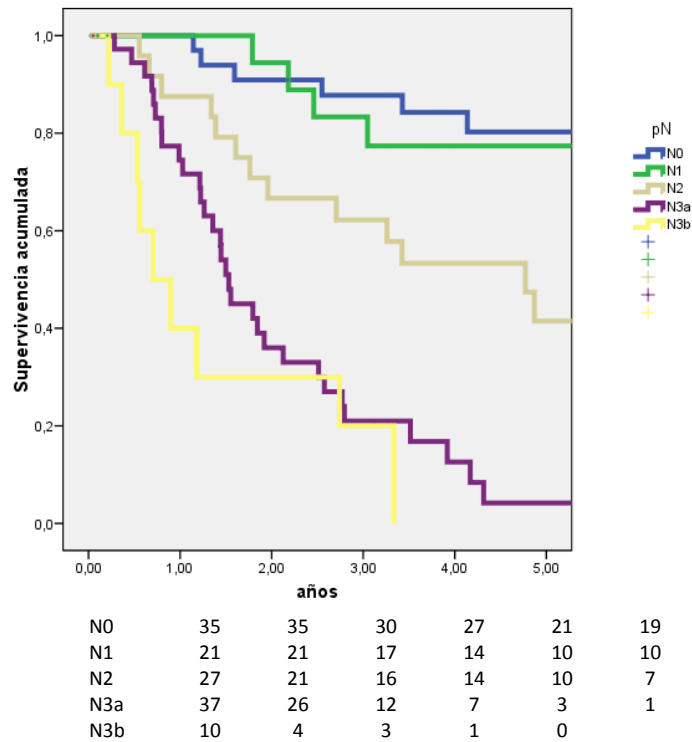


Figura 48. Supervivencia específica en relación a la afectación ganglionar (pN)

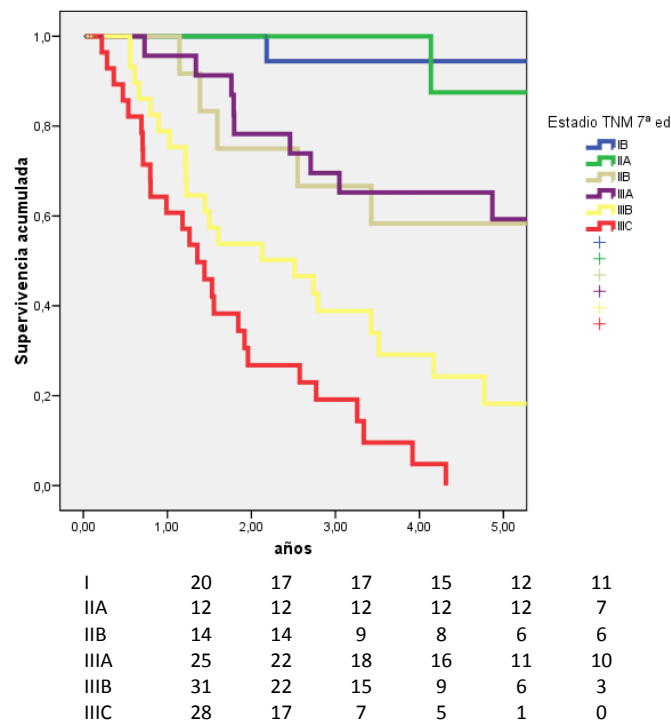


Figura 49. Supervivencia específica en relación al estadio TNM 7ª ed.

La enfermedad residual microscópica (UICC1) se asoció a una mayor mortalidad por tumor a 1, 3 y 5 años de seguimiento de forma significativa ($p: 0,019$) (Tabla 84 y figura 50).

Tabla 84. Probabilidad de Supervivencia en relación a la enfermedad residual (UICCR)

UICCR	1 año % (EE) n		3 años % (EE) n		5 años % (EE) n		p
R0	90	(0,03) 91	60	(0,04) 57	48,4	(0,05) 33	0.019
R1	60	(0,11) 11	42,1	(0,11) 8	24	(0,10) 4	

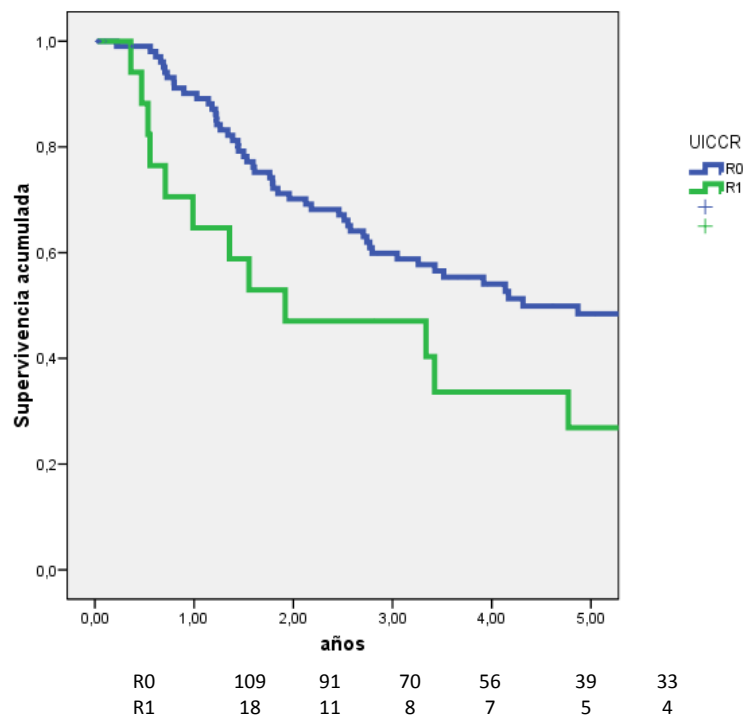
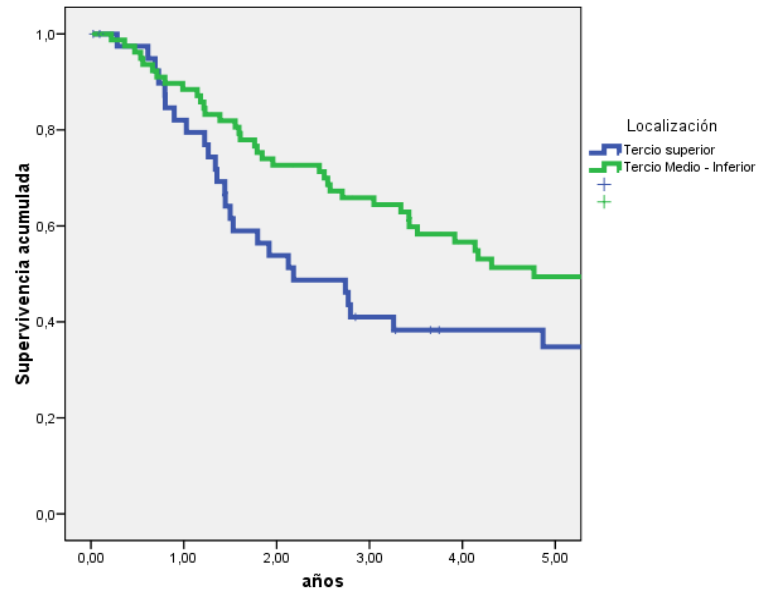


Figura 50. Supervivencia específica en relación a la enfermedad residual (UICCR).

En cuanto a las variable anatomopatológicas, observamos como los tumores localizados en UEG o tercio proximal, tipo ulcerado-infiltrativo o con infiltración vascular, presentaron mayor mortalidad por tumor durante el seguimiento de forma significativa (Tabla 85 y figuras 51, 52 y 53).

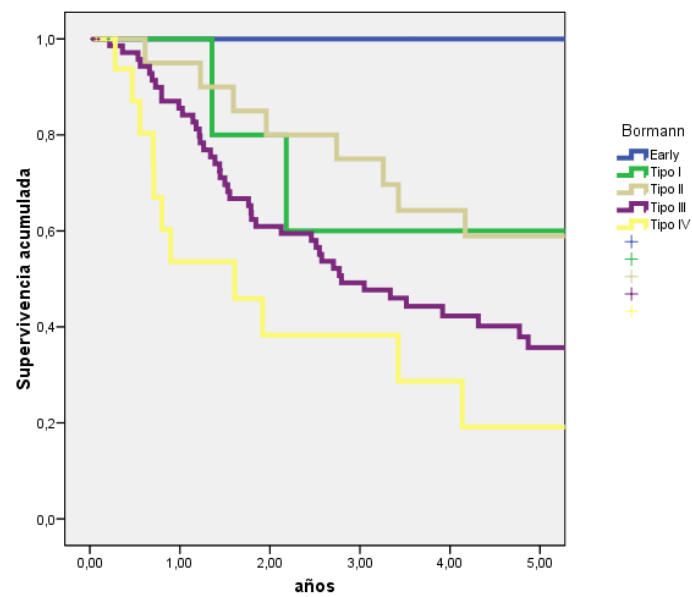
Tabla 85. Supervivencia específica en relación a las variables anatomopatológicas.

Variables	1 año % (EE) n	3 años % (EE) n	5 años % (EE) n	p
Localización				0,036
UEG- Proximal	82 (0,06) 32	41 (0,08) 16	35 (0,07) 10	
Medio-Distal	88,4 (0,03) 68	66 (0,05) 47	49,4 (0,06) 26	
Borrmann				<0,001
Early	100/12	100/12	100/12	
I	100/6	80 (0,17) 4	60 (0,21) 3	
II	95 (0,04) 19	75 (0,09) 15	59 (0,11) 9	
III	85,6 (0,04) 59	49,2 (0,06) 33	35,7 (0,06) 16	
IV	53,6 (0,12) 8	38,3 (0,13) 5	19,1 (0,11) 2	
Lauren				0,213
Intestinal	90 (0,03) 56	61 (0,06) 36	49,7 (0,06) 23	
Difuso	76,2 (0,07) 21	47,4 (0,09) 13	28,4 (0,09) 6	
Mixto	100/7	71,4 (0,17) 5	57 (0,18) 4	
Grado histológico				0,139
I: Bien dif.	100/15	59,3 (0,12) 8	59,3 (0,12) 8	
II: Mod. dif.	90 (0,04) 36	62,3 (0,07) 24	56 (0,08) 16	
III: Pob. dif	78 (0,05) 40	54,4 (0,07) 26	35 (0,07) 13	
IV: Indif.	77,8 (0,13) 7	33,3 (0,15) 3	33,3 (0,15) 3	
Tipo histológico				0,481
Túbulo - papilar	88,7 (0,03) 70	58 (0,05) 44	48,4 (0,06) 25	
Anillo de sello	78,4 (0,07) 25	59 (0,08) 18	35,3 (0,09) 9	
Permeación linfática				0,295
Si	86,5 (0,07) 19	50 (0,1) 11	33,8 (0,1) 6	
No	84,4 (0,03) 81	57,8 (0,05) 52	47,2 (0,05) 30	
Infiltración perineural				0,296
Si	82 (0,06) 31	58,2 (0,08) 22	36,9 (0,08) 8	
No	86,6 (0,03) 71	56,8 (0,05) 44	47,7 (0,05) 29	
Infiltración vascular				0,005
Si	78 (0,07) 21	41 (0,09) 11	19 (0,08) 3	
No	87 (0,03) 81	62 (0,05) 54	51,2 (0,05) 34	



UEG – Proximal	41	32	21	15	11	10
Medio-Distal	85	68	55	46	32	26

Figura 51. Supervivencia específica en relación con la Localización tumoral



Early	12	12	12	12	12	12
Tipo I	6	6	4	3	2	2
Tipo II	22	19	16	13	12	11
Tipo III	74	59	42	33	20	16
Tipo IV	16	8	5	4	3	2

Figura 52. Supervivencia específica en relación con el cáncer precoz y al tipo macroscópico según Borrmann.

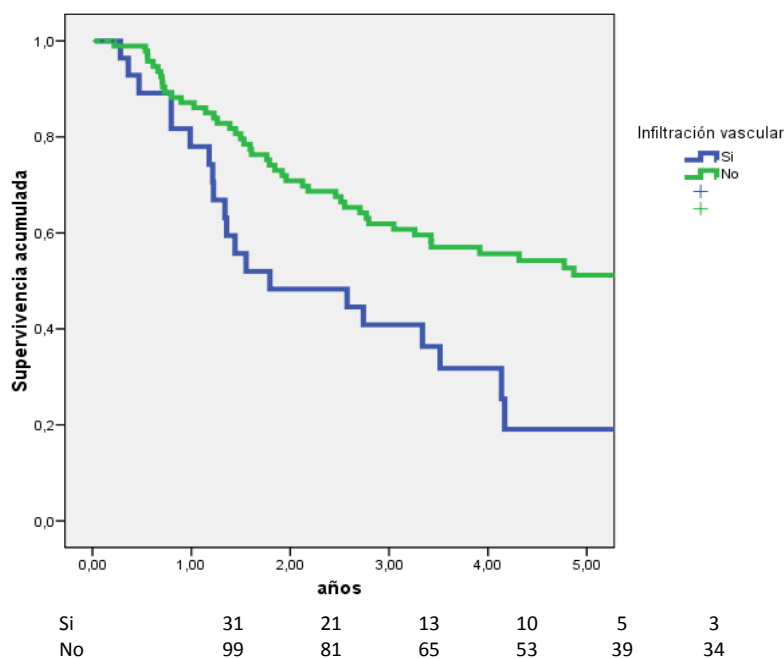


Figura 53. Supervivencia específica en relación con la infiltración vascular.

El tratamiento complementario con quimioterapia neoadyuvante se asoció con una mejor supervivencia en el primer año de seguimiento, aunque sin alcanzar significación estadística. Por otro lado los pacientes que recibieron tratamientos adyuvantes presentaron una menor supervivencia aunque esta asociación tampoco tuvo significación estadística (Tabla 86).

Tabla 86. Supervivencia específica en relación a los tratamientos complementarios

Variables	1 año % (EE) n	3 años % (EE) n	5 años % (EE) n	p
Neoadyuvancia				0,380
Si	93,3 (0,06) 14	57,4 (0,13) 8	57,4 (0,13) 8	
No	83 (0,38) 82	56,4 (0,05) 53	41,2 (0,05) 27	
Adyuvancia				0,588
Si	77,8 (0,09) 14	48 (0,12) 8	32 (0,15) 2	
No	85,4 (0,03) 82	58 (0,05) 53	44,2 (0,05) 31	

2.2.4. COX: UNIVARIADO Y MODELO REGRESIÓN

2.2.4.1. Análisis univariado

En el análisis univariado, el sexo y comorbilidades no se asociaron de forma significativa con el riesgo de fallecer por tumor (Tabla 87).

Tabla 87. Análisis univariante de variables sociodemográficas y comorbilidades en relación con fallecimiento por tumor

Variable	N	HR	IC 95%	p
Sexo				0,205
Hombre	87	1		
Mujer	43	0,723	0,43 – 1,19	
HTA				0,516
No	80	1		
Sí	50	1,18	0,71 – 1,94	
ICC				0,384
No	125	1		
Sí	5	0,048	0,0 – 45,92	
Cardiop. Isquémica				0,580
No	111	1		
Sí	16	0,80	0,36 – 1,75	
Arteriop. Periférica				0,884
No	123	1		
Si	6	0,90	0,22 – 3,685	
EPOC				0,679
No	111	1		
Si	18	0,83	0,36 – 1,943	
IRC				0,786
No	119	1		
Si	11	0,869	0,31 – 2,39	
ACVA				0,195
No	116	1		
Si	13	0,465	0,14 – 1,48	
DMNID				0,705
No	109	1		
Si	20	0,873	0,43 – 1,76	
DMID				0,176
No	124	1		
Si	5	2,23	0,69 – 7,17	
Hipercolesterolemia				0,947
No	109	1		
Si	20	1,024	0,50 – 2,07	

En cuanto a las variables en relación con la técnica quirúrgica, tampoco observamos mayor riesgo de fallecimiento por tumor (Tabla 88).

Tabla 88. Análisis univariado de variables de técnica quirúrgica en relación con fallecimiento por tumor.

Variable	n	HR	IC 95%	P
Pancreato_esplenectomía				0,413
No	114	1		
Si	13	0,73	0,34 – 1,54	
Complicaciones quirúrgicas				0,086
No	79	1		
Si	49	1,55	0,93 – 2,56	
Extensión linfadenectomía				0,998
D0	11	1		
D1	41	0,98	0,38 – 2,49	
D2	78	1,01	0,59 – 1,71	
Linfadenectomía radical				0,912
No	24	1		
Si	104	1,03	0,54 – 1,98	
Tipo de Gastrectomía				0,651
Subtotal	60	1		
Total	70	0,89	0,54 – 1,45	

Las variables pT (penetración tumoral) a partir de afectación subserosa (pT3), p N (número de adenopatías metastásicas) a partir de 3 adenopatías metastásicas (pN2), el Estadio a partir del IIB y la enfermedad residual microscópica (R1) se asociaron a un mayor riesgo de fallecimiento por tumor con clara significación estadística (Tabla 89).

Tabla 89. Análisis univariante de variables pT, pN, Estadío y Enfermedad residual (UICCR) en relación con fallecimiento por tumor.

Variable	n	HR	IC 95%	p
pT				0,001
T1	15	1		
T2	13	4,20	0,43 - 40,4	0,213
T3	44	9,13	1,22 - 68,0	0,031
T4a	48	16,67	2,28 - 121,9	0,006
T4b	10	29,45	3,65 - 237,0	0,001
pN				<0,0001
N0	35	1		
N1	21	0,99	0,29 - 3,40	0,993
N2	27	3,84	1,56 - 9,42	0,003
N3a	37	10,48	4,51 - 24,37	<0,0001
N3b	10	17,47	6,29 - 48,52	<0,0001
ESTADIO				<0,001
I	20	1		
IIA	12	1,76	0,11 - 28,15	0,689
IIB	14	11,20	1,34 - 93,06	0,025
IIIA	25	9,49	1,21 - 74,16	0,032
IIIB	31	29,65	3,98 - 220,94	0,001
IIIC	28	59,30	7,92 - 443,68	0,000
UICCR				
R0	109	1		0,022
R1	21	2,00	1,10 - 3,6	

Respecto a las variables anatomopatológicas, los tumores localizados en UEG o tercio proximal y los que presentaron infiltración vascular presentaron un riesgo significativamente mayor de mortalidad (Tabla 90).

Tabla 90. Análisis univariante de variables anatomopatológicas en relación con fallecimiento por tumor.

Variable	N	HR	IC 95%	P
Localización				0,047
Tercio Medio- distal	85	1		
Cardias _proximal	41	1,65	1,01 - 2,73	
Borrmann				0,028
I	6	1		
II	22	1,00	0,21 - 4,63	1,000
III	74	1,88	0,456 - 7,78	0,381
IV	16	3,55	0,794 - 15,91	0,097
Lauren				0,220
Intestinal	33	1		
Difuso	66	0,61	0,34 - 1,08	0,894
Mixto	7	0,57	0,19 - 1,69	0,314
Grado histológico				0,150
I: Bien dif.	15	1		
II: Mod. dif.	45	0,97	0,40 - 2,35	0,952
III: Pob. dif	56	1,58	0,70 - 3,59	0,268
IV: Indif.	9	2,33	0,81 - 6,66	0,114
Tipo Histológico				0,482
Papilar – tubular	85	1		
Anillo de sello	35	1,21	0,70 - 2,09	
Permeación linfática				0,297
No	105	1		
Si	23	1,35	0,76 - 2,42	
Infiltración perineural				0,298
No	88	1		
Si	42	1,30	0,78 - 2,17	
Infiltración vascular				0,006
No	99	1		
Si	31	2,09	1,23 - 3,56	

Los tratamientos complementarios de neoadyuvancia o adyuvancia no se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad. (Tabla 91).

Tabla 91. Análisis univariante de tratamientos complementarios en relación con fallecimiento por tumor.

Variable	n	HR	IC 95%	P
Neoadyuvancia				0,383
Si	15	1		
No	109	1,45	0,62 - 3,37	
Adyuvancia				0,588
Si	19	1		
No	105	0,83	0,42 - 1,63	

En cuanto a las variables cuantitativas, el número de ganglios metastásicos y el diámetro tumoral presentaron mayor riesgo de mortalidad por tumor de forma significativa ($p < 0,05$) (Tabla 92).

Tabla 92. Analisis univariante de variables cuantitativas en relación con fallecimiento por tumor

Variable	B	HR	IC 95%	p
Edad	0,019	1,01	0,99 - 1,04	0,081
Ganglios resecaos	0,010	1,01	0,99 - 1,03	0,344
Ganglios metastásicos	0,088	1,09	1,06 - 1,11	<0,001
Márgen proximal	0,088	0,91	0,83 - 1,003	0,058
Márgen distal	0,022	1,02	0,96 - 1,07	0,418
Diámetro tumoral	0,137	1,14	1,05 - 1,24	0,001

En resumen, las variables asociadas a un mayor riesgo de fallecimiento por tumor fueron las siguientes:

Tabla 93. Variables asociadas a mayor riesgo de fallecimiento por tumor en nuestra serie

Variables	HR	IC	p
Penetración tumoral subserosa (T3)	9,13	1,22 - 68,0	< 0. 0001
Categoría N > N2 (3 adenopatías mts)	3,84	1,56 - 9,42	< 0,0001
Estadío tumoral (TNM 7 ed.) > IIB	11,20	1,34 - 93,06	< 0,0001
Enfermedad Residual (R1)	2,00	1,10 - 3,6	0,022
Localización tercio superior	1,65	1,01 - 2,73	0,047
Infiltración vascular	2,09	1,23 - 3,56	0,006
Nº de ganglios metastásicos	1,09	1,06 - 1,11	<0,0001
Diámetro tumoral	1,14	1,05 - 1,24	<0,0001

2.2.4.1. Modelo de regresión de Cox

En el estudio multivariante observamos como en nuestra serie, el estadio ganglionar pN se asocia de forma significativa y la penetración tumoral pT se asocia en el límite de la significación, con la mortalidad por causa tumoral como factores independientes (Tabla 94).

En la categoría ganglionar pN, determinamos un número de 3 adenopatías metastásicas como punto de corte con mejor sensibilidad / especificidad mediante curva ROC. De manera que para un número de adenopatías metastásicas mayor o igual a 3 el riesgo de fallecimiento por tumor aumenta en 5,4 veces.

En relación con la penetración tumoral pT, observamos como a partir de un estadio p T3 con afectación subserosa se produce un aumento del riesgo de fallecimiento por tumor de 2,53 veces.

Tabla 94. Estudio multivariante en relación con fallecimiento por causa tumoral

Variables	β	HR (Expb)	IC 95%	p
pN	1,691	5,426	2,717 - 10,833	< 0,001
pT	0,929	2,532	0,867 - 7,390	0,089

3. VALORAR LA IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ÍNDICE DE MARUYAMA (IM) DE ENFERMEDAD NO RESECADA

3.1. Valores del IM en nuestra serie

Para el cálculo del IM, realizamos la suma de los porcentajes proporcionados por el programa Maruyama para aquellas estaciones ganglionares que no fueron resecadas.

Dentro de nuestra serie, se observa una mediana para el IM de 10 con un intervalo entre 0 y 200.

En cuanto a la relación del IM frente a diferentes variables, observamos como el tipo de linfadenectomía, la realización de linfadenectomía radical, la penetración tumoral (T) y el estadio tumoral según la 7ª ed.TNM se asociaron con el valor del IM con significación estadística ($p < 0,05$) (Tabla 95).

Dentro de estas variables, se muestra como la linfadenectomía D1, los pacientes con penetración tumoral que afecta serosa pT4a y el estadio IIIc presentaron un IM más elevado.

Los pacientes intervenidos por tumores localizados en tercio inferior, aquellos en los que se practicó una gastrectomía distal o que presentaron niveles de afectación tumoral ganglionar N2 y N3b presentaron un IM más elevado aunque sin alcanzar significación estadística.

Tabla 95. Distribución de medianas del Índice de Maruyama en nuestra serie.

Variable	Mediana IM	Mín - Max IM	P25 – P75	p
General	10	0 - 200	0 - 42,5	
Localización				0,112
Tercio medio-superior	7	0 - 98	0 - 16,5	
Tercio inferior	13	0 - 200	3,5 - 53,5	
Tipo gastrectomía				0,116
Total	8	0 - 200	0 - 21	
Subtotal	14,5	0 - 120	4,25 - 63,25	
Linfadenectomía				< 0,001
D0	27	0 - 200	6 - 83	
D1	45	0 - 120	13,5 - 71,5	
D2	6	0 - 78	0 - 13,5	
Linfadenectomía radical				< 0,0001
Si	8	0 - 120	0 - 19	
No	57	0 - 200	17,5 - 83	
Penetración tumoral (T)				< 0,001
T1	0	0 - 8	0 - 6	
T2	4	0 - 17	0 - 17	
T3	8,5	0 - 69	0 - 19	
T4a	41,5	0 - 200	10,75 - 72,25	
T4b	16,5	0 - 98	2,25 - 79,25	
Afectación ganglionar (N)				0,113
N0	6	0 - 92	0 - 16	
N1	12	0 - 93	2 - 68	
N2	16	0 - 200	8 - 70	
N3a	10	0 - 117	3,5 - 43	
N3b	16	0 - 69	0 - 41,25	
Estadio				< 0,001
I	0	0 - 8	0 - 5,75	
IIa	8,50	0 - 69	1 - 17,75	
IIb	15,5	0 - 47	10,75 - 36	
IIIa	10	0 - 93	5,5 - 61,5	
IIIb	13	0 - 200	4 - 70	
IIIc	36,5	0 - 117	6,25 - 65,5	

3.2. Distribución de pacientes relacionando IM con el tipo de linfadenectomía

Al analizar la distribución de los pacientes según el tipo de linfadenectomía y el valor del IM, observamos como los pacientes que recibieron una linfadenectomía D0/D1 presentaron habitualmente un IM >6 (aunque puede haber algunos casos de D1 con IM bajo), mientras que en las D2 el IM se situó por debajo de 5 en aproximadamente la mitad de los casos (Tabla 96).

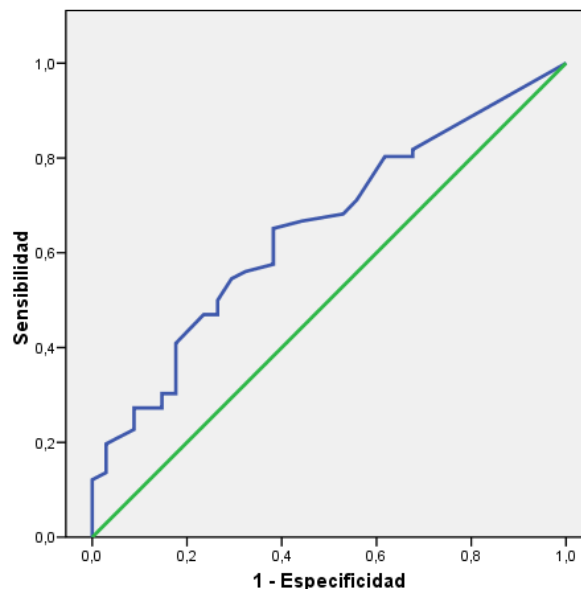
Tabla 96. Distribución de Índice de Maruyama en relación con el tipo de Linfadenectomía

Tipo linfadenectomía (n/%)	Índice Maruyama			Total
	0	1-5	>=6	
D0	1 (9)	1 (9)	9 (81)	11 (100)
D1	2 (4,8)	1 (2,4)	38 (92,7)	41 (100)
D2	30 (38,5)	5 (6,4)	43 (55)	78 (100)
Total	33	7	90	130

3.3. Cálculo del valor del IM con mejor significado pronóstico

Para valorar el significado pronóstico del IM, establecemos un punto de corte en nuestra serie mediante curva ROC.

Así determinamos el valor óptimo de IM en 5 puntos, con una Sensibilidad de 74,7 (64,8-83,1) y Especificidad de 45,7 (28,8-63,3). El área bajo la curva fue de 65% (56-73), tal como se muestra en la figura 54.



Área bajo la curva: 65% (56 -73)

Figura 54. Curva ROC para valorar la capacidad pronóstica de enfermedad metastásica del Índice de Maruyama

3.4. Características de los grupos de pacientes definidos por el valor del IM con mejor significado pronóstico

Tras definir dos grupos según el punto de corte del IM con mejor significado pronóstico (IM = 5), presentamos las características de los mismos en las siguientes tablas.

Así vemos como los pacientes con IM ≥ 5 presentaron una media de edad superior a los que tenían un IM < 5 , alcanzando esta diferencia significación estadística ($p < 0,05$) tal como se muestra en la figura.

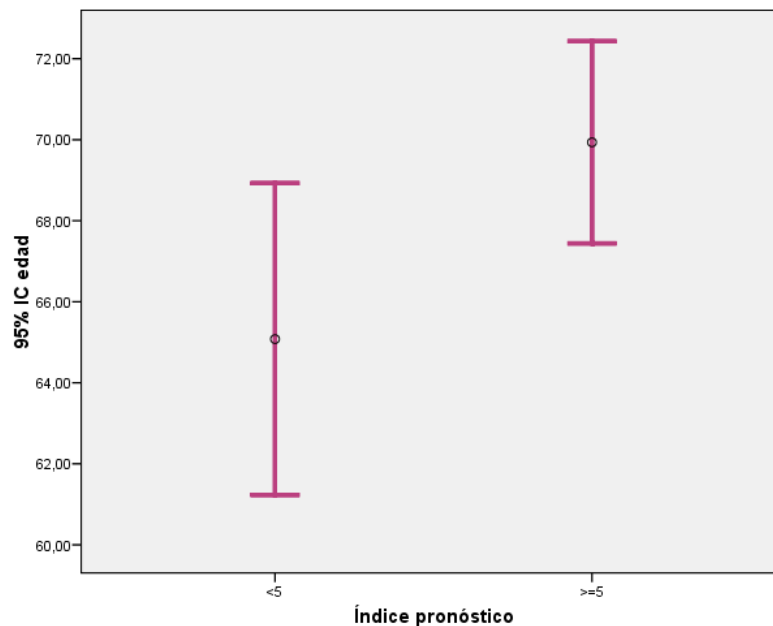


Figura 55. Media de edad en relación al índice pronóstico.

En ambos sexos fue más frecuente un IM por encima de 5, predominando los varones tanto en los pacientes con IM bajo como alto, si bien estos datos no alcanzaron significación estadística.

Respecto a las comorbilidades, observamos como el IM se sitúa con mayor frecuencia por debajo de 5 en los pacientes con HTA, ICC, arteriopatía periférica y DMNID; mientras que en los pacientes con cardiopatía isquémica, EPOC, IRC, ACVA, DMNID o hipercolesterolemia el IM supera los 5 puntos aunque de forma no significativa (Tabla 97).

Tabla 97. Variables de sexo y comorbilidades en relación al índice pronóstico

Variable	<5 n (%)	>=5 n (%)	p
Sexo			
Masculino	28 (73,7)	59 (64,1)	0,292
Femenino	10 (26,3)	33 (35,9)	
HTA	16 (42,1)	34 (37,0)	0,583
ICC	2 (5,3)	3 (3,3)	0,589
Cardiopatía Isquémica	3 (8,1)	13 (14,4)	0,328
Arteriopatía periférica	3 (8,1)	3 (3,3)	0,237
EPOC	5 (13,2)	13 (14,3)	0,866
IRC	2 (5,3)	9 (9,8)	0,400
ACVA	2 (5,4)	11 (12,0)	0,264
DMNID	7 (18,9)	13 (14,1)	0,497
DMNID	1 (2,7)	4 (4,3)	0,662
Hipercolesterolemia	7 (18,9)	13 (14,3)	0,513

En relación a la técnica quirúrgica, observamos como los pacientes sometidos a pancreatoc-esplenectomía, linfadenectomía D2 ó linfadenectomía radical (más de 25 adenopatías extirpadas) se asociaron a un IM inferior a 5 de forma significativa, ($p < 0,05$) (Tabla 98).

En cuanto al tipo de gastrectomía observamos como se consiguió un IM por debajo de 5 con mayor frecuencia en los pacientes sometidos a gastrectomía total respecto a gastrectomía subtotal, si bien estos datos no alcanzaron significación estadística. No observamos diferencias en los pacientes con IM por encima de 5 respecto al tipo de gastrectomía.

Tabla 98. Técnica quirúrgica en relación al índice pronóstico

Variable	<5 N (%)	>=5 N (%)	p
Pancreatoc- esplenectomía	8(21,1)	5(5,6)	0.009
Complicaciones quirúrgicas			
Extensión linfadenectomía			< 0,001
D0	2(5,3)	9(9,8)	
D1	2(5,3)	39(42,4)	
D2	34(89,5)	44(47,8)	
Linfadenectomía radical	35(94,6)	69(75,8)	0,01
Tipo de gastrectomía			0,326
Subtotal	15(39,5)	45(48,9)	
Total	23(60,5)	47(51,1)	

Respecto al estadio tumoral, el IM fue inferior a 5 de forma significativa en pacientes con penetración tumoral local pT1a, pT1b y pT2, frente a los pacientes con tumores avanzados pT3 y pT4a donde el IM supera el punto de corte con mayor frecuencia de forma significativa.

De igual manera los estadios iniciales I y IIA presentaron un IM por debajo de 5 frente a estadios avanzados donde fue mayor el IM ≥ 5 (Tabla 99).

Por otro lado, en los pacientes sin metástasis ganglionares (pN0) se obtuvo un IM inferior a 5 con mayor frecuencia, mientras que en los pacientes con 3 a 6 metástasis ganglionares (pN2) el IM fue superior a 5, si bien estos datos no alcanzaron significación estadística.

Tabla 99. Estadío en relación con el índice pronóstico

Variable	<5 N (%)	≥ 5 N (%)	p
pT			<0,001
T1ab	10 (26,3)	5 (5,4)	
T2	7 (18,4)	6 (6,5)	
T3	13 (34,2)	31 (33,7)	
T4a	5 (13,2)	43 (46,7)	
T4b	3 (7,9)	7 (7,6)	
pN			0,203
N0	15 (39,5)	20 (21,7)	
N1	6 (15,8)	15 (16,3)	
N2	4 (10,5)	23 (25,0)	
N3a	10 (26,3)	27 (29,3)	
N3b	3 (7,9)	7 (7,6)	
ESTADIO			0,001
I	14 (36,8)	6 (6,5)	
IIA	4 (10,5)	8 (8,7)	
IIB	2 (5,3)	12 (13,0)	
IIIA	5 (13,2)	20 (21,7)	
IIIB	8 (21,1)	23 (25,0)	
IIIC	5 (13,2)	23 (25,0)	

En relación a la enfermedad residual tras la cirugía (UICCR), vemos como en los pacientes sin enfermedad microscópica residual (R0) se obtuvo un IM inferior a 5 con mayor frecuencia, mientras que la afectación microscópica R1 se asoció a un IM superior a 5. No obstante estos datos no alcanzaron diferencias significativas (Tabla 100).

Tabla 100. UICCR en relación al índice pronóstico

UICCR	<5 n(%)	≥ 5 n (%)	P
R0	35 (92,1)	74 (83,1)	0,185
R1	3 (7,9)	18 (16,9)	

En relación a las variables anatómo-patológicas, observamos como en los pacientes con tumores precoces se consiguió un IM inferior a 5, mientras que los tumores ulcerados-infiltrativos según la clasificación de Borrmann o con presencia de infiltración vascular se asociaron a un IM superior de forma significativa (Tabla 101).

En los pacientes con tumores localizados en tercio distal se consiguió un IM menor a 5 con mayor frecuencia que en los tumores de UEG o tercio proximal. También en tumores bien o moderadamente diferenciados, o en aquellos que no presentaron infiltración linfática o perineural, si bien estos datos no fueron estadísticamente significativos.

El tipo tumoral de Laurén o el tipo histológico según la OMS no influyeron en la distribución de pacientes en función del valor del IM.

Tabla 101. Variables anatomopatológicas en relación con el índice pronóstico

Variable	<5 n (%)	>=5 N (%)	P
Localización			0,216
Cardias -proximal	15 (40,5)	26 (29,2)	
Tercio Medio - Distal	22 (59,5)	63 (70,8)	
Borrmann			0,007
I	2 (5,3)	4 (4,3)	
II	4 (10,5)	18 (19,6)	
III	19 (50,0)	55 (59,8)	
IV	4 (10,5)	12 (13,0)	
Early	9 (23,7)	3 (3,3)	
Lauren			0,952
Intestinal	9 (29,0)	24 (32,0)	
Difuso	20 (64,5)	46 (61,3)	
Mixto	2 (6,5)	5 (6,7)	
Grado histológico			0,160
I: Bien diferenciado	7 (19,4)	8 (9,0)	
II: Moderadamente dif.	15 (41,7)	30 (33,7)	
III: Pobrementemente dif	11 (30,6)	45 (50,6)	
IV: Indiferenciado	3 (8,3)	6 (6,7)	
Tipo Histológico			0,779
Túbulo-papilar	24 (72,7)	61 (70,1)	
Anillo de sello	9 (23,7)	26 (29,9)	
Permeación linfática	4 (10,8)	19 (20,9)	0,179
Infiltración perineural	9 (23,7)	33 (35,9)	0,117
Infiltración vascular	4 (10,5)	27 (29,3)	0,022

La quimioterapia neoadyuvante no se asoció de forma significativa a diferencias en el valor del IM (Tabla 102).

Tabla 102. Tratamientos complementarios en relación con el índice pronóstico

Variable	<5 n (%)	>=5 n (%)	p
Neoadyuvancia	5 (13,9)	10 (11,4)	0,695

Respecto a las variables cuantitativas, observamos como en los pacientes con mayor número de ganglios resecaos o menor diámetro tumoral el IM fue significativamente inferior a 5.

El número de ganglios metastásicos o el valor del margen quirúrgico proximal o distal, fue similar en pacientes con IM superior o inferior a 5 (Tabla 103).

Tabla 103. Variables cuantitativas en relación con el índice pronóstico

Variables	<5 Media (DE)	>=5 Media (DE)	p
Ganglios metastásicos	6 (9,5)	5,8 (6,08)	0,895
Ganglios resecaos	32,02 (12,18)	24,56 (11,4)	0,001
Márgen proximal	4,29 (3,11)	4,51 (3,07)	0,722
Márgen distal	6,68 (5,34)	5,28 (4,47)	0,150
Diámetro tumoral	3,59 (2,16)	4,80 (2,56)	0,012

En resumen, las características con significación estadística de los pacientes categorizados según el valor del índice de Maruyama ó < de 5 se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 104. Variables con significación estadística en relación con el índice pronóstico en nuestra serie

Variable	IM <5	IM >=5	p
n (%)	38 (29,3)	92(70,7)	
Edad (media)	65	70	0,03
Tipo Linfadenectomía	D2	D1, D0	< 0,001
Linfadenectomía radical	Si	-	0,01
Pancreato - esplenectomía	Si	-	0.009
Penetración tumoral pT	pT1, pT2	pT4	<0,001
Estadio 7ª ed. TNM	I, IIA	≥IIB	<0,001
Clasificación de Borrmann	Tipo I	Tipos II, III y IV	0,007
Infiltración vascular	-0	Si	0,022
Número de adenopatías extirpadas media (DE)	32 (DE 12)	24,5 (DE 11)	0,001
Diámetro tumoral media (DE)	3,59(2,16)	4,80(2,56)	0,012

3.5. Supervivencia y Cox

En el análisis univariado del índice pronóstico en relación a la supervivencia, observamos como los pacientes con un IM <5 tuvieron mejor supervivencia presentando este resultado significación estadística con una p: 0,05, HR: 1,828 y un IC 0,996 – 3,354 (Figura 56).

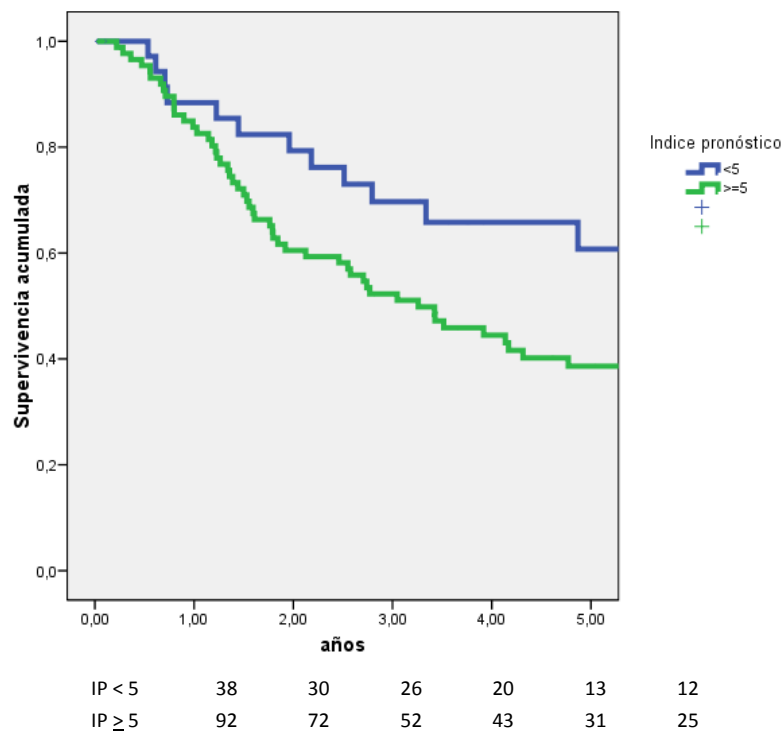


Figura 56. Índice pronóstico en relación a supervivencia

3.6. Recidiva y Cox

En el análisis univariado del índice pronóstico en relación a la recidiva, observamos, como los pacientes con un IM <5 tuvieron menos recidivas, presentando este resultado significación estadística con una p: 0,029, HR: 1,970 y un IC 1,072 – 3,621 (Figura 57).

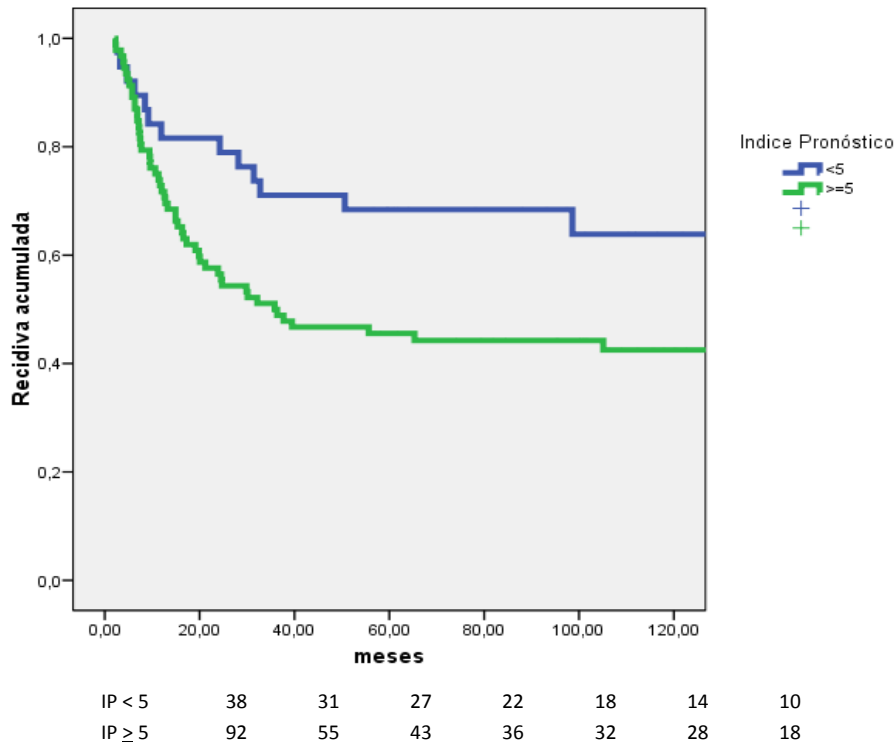


Figura 57. Índice pronóstico en relación a supervivencia libre de enfermedad

3.7. Estudio Multivariante. Índice de Maruyama en relación con la supervivencia

En el estudio multivariante, vemos como la asociación del Índice de Maruyama con la supervivencia pierde la significación estadística al ajustar por pT, como posible variable confusora (p: 0,341, HR: 1,355, IC: 0,726 – 2,530), probablemente atribuible al bajo tamaño muestral (Tabla 105).

Tabla 105. Estudio multivariante. Índice Maruyama en relación con la supervivencia

Variables	β	HR (Expb)	IC 95%	p
Índice Maruyama	0,304	1,355	0,726 – 2,530	0,341
pT	0,801	2,227	0,741 – 6,695	0,154
pN	1,712	5,541	2,769 – 11,090	< 0,0001

4. CORRELACIÓN DE LA PREDICCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES ENTRE EL PROGRAMA MARUYAMA Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA DE PACIENTES OPERADOS CON CÁNCER GÁSTRICO

4.1. Estimación de metástasis ganglionares del Programa Maruyama mediante Curva ROC

Con el fin de analizar la capacidad de predicción de metástasis ganglionares del programa Maruyama en cada estación ganglionar de nuestra serie de 130 pacientes, presentamos el número de veces que se analizó cada grupo ganglionar, la prevalencia de metástasis y los valores de área bajo la curva ROC para cada estación (Tabla 106).

Respecto a las estaciones analizadas por el patólogo, observamos como los grupos del primer nivel ganglionar (L1 a L6) se analizaron entre un 49% y un 93%, mientras que los grupos del segundo nivel (L7–L12) fueron analizados en menos del 40% de los pacientes excepto la estación 7 (56%).

La prevalencia de metástasis ganglionares fue superior al 50% en las estaciones 11, 12 y 3, situándose entre 20-35% en el resto de estaciones.

En cuanto a los valores de área bajo la curva ROC, estos se sitúan por encima de 60 en los grupos 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10 y 11.

Tabla 106. Áreas bajo la curva ROC para la estimación de metástasis ganglionares del programa Maruyama en cada una de las 12 estaciones ganglionares en 130 pacientes

Estaciones	n (%)	pN+ (n/%)	Área bajo la curva %	EE	IC 95%
L1	73 (56)	26/35,6	60	7,1	47,8 – 71,2
L2	63 (48,5)	20/ 31,7	70	7,5	57,4 – 81,8
L3	114 (87)	64/ 56,1	66	5	56,9 – 74,9
L4	122 (93)	32/26,2	72	5,5	64,9 – 81,2
L5	101 (77)	20/ 19,8	56	7,4	46,2 – 66,3
L6	102 (78)	25/ 24,5	85	5	77,1 – 91,6
L7	73 (56)	21/ 28,7	59	7	47,2 – 70,7
L8	47 (36)	9/ 19,5	56	11	40,5 – 70,2
L9	22 (17)	4/ 18,8	71	15	48,5 – 88,4
L10	9 (7)	2/22,2	86	18	48,2 – 98,1
L11	9 (7)	9/100	69	16	36 – 101
L12	19 (14,6)	17/ 89	0	0	0

4.2. Puntos de corte con mayor capacidad de predicción

A continuación mostramos los valores de sensibilidad / especificidad para diferentes puntos de corte de porcentaje de afectación metastásica en cada estación ganglionar.

En el primer nivel ganglionar (estaciones de 1 a 6) observamos como los puntos de corte con mejor relación sensibilidad especificidad se sitúan entre 4 y 22. (Tabla 107).

Para el segundo nivel ganglionar (estaciones 7 a 12) los mejores puntos de corte están comprendidos entre 12 y 18. (Tabla 108).

Destacamos los puntos de corte óptimos considerando la mayor sensibilidad (capacidad para detectar metástasis) con la mejor especificidad posible (capacidad para excluir ganglios no metastásicos).

Tabla 107. Valores de sensibilidad / especificidad para diferentes puntos de corte de porcentaje de afectación metastásica en las estaciones del primer nivel ganglionar.

Estaciones	Puntos de corte	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
L1	14	80,8 (60,6- 93,4)	25,5 (14,0- 40,4)
	18	80,8 (60,6- 93,4)	34,0 (20,9- 49,3)
	20	76,9 (56,3- 91,0)	48,9 (34,1- 63,9)
L2	11	70,0 (45,7- 88,0)	69,2 (52,4- 83,0)
	14	60,0 (36,1- 80,8)	76,9 (60,7- 88,8)
	18	55,0 (31,6- 76,9)	84,6 (69,5- 94,1)
	22	30,0 (12,0- 54,3)	84,6 (69,5- 94,1)
L3	14	90,6 (80,7- 96,5)	20,0 (10,0- 33,7)
	17	90,6 (80,7- 96,5)	22,0 (11,5- 36,0)
	22	90,6 (80,7- 96,5)	26,0 (14,6- 40,3)
L4	17	84,4 (67,2- 94,7)	47,8 (37,1- 58,6)
	18	84,4 (67,2- 94,7)	48,9 (38,2- 59,7)
	19	84,4 (67,2- 94,7)	50,0 (39,3- 60,7)
L5	4	60,0 (36,1- 80,8)	54,3 (42,9- 65,4)
	8	35,0 (15,5- 59,2)	71,6 (60,5- 81,1)
	11	30,0 (12,0- 54,3)	81,5 (71,3- 89,2)
L6	14	100,0 (86,2-100,0)	54,5 (42,8- 65,9)
	19	100,0 (86,2-100,0)	61,0 (49,2- 72,0)
	22	100,0 (86,2-100,0)	62,3 (50,6- 73,1)

Tabla 108. Valores de sensibilidad / especificidad para diferentes puntos de corte de porcentaje de afectación metastásica en las estaciones del segundo nivel ganglionar.

Estaciones	Puntos de corte	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
L7	14	85,7 (63,6- 96,8)	36,5 (23,6- 51,0)
	18	81,0 (58,1- 94,4)	38,5 (25,3- 53,0)
	22	71,4 (47,8- 88,6)	40,4 (27,0- 54,9)
L8	13	66,7 (30,1- 92,1)	63,2 (46,0- 78,2)
	18	66,7 (30,1- 92,1)	65,8 (48,6- 80,4)
	23	44,4 (14,0- 78,6)	68,4 (51,3- 82,5)
L9	8	75,0 (20,3- 95,9)	44,4 (21,6- 69,2)
	12	75,0 (20,3- 95,9)	50,0 (26,1- 73,9)
	13	75,0 (20,3- 95,9)	61,1 (35,8- 82,6)
	18	50,0 (8,3- 91,7)	77,8 (52,4- 93,5)
L10	10	100,0 (19,3-100,0)	57,1 (18,8- 89,6)
	12	100,0 (19,3-100,0)	71,4 (29,3- 95,5)
	13	50,0 (8,2- 91,8)	71,4 (29,3- 95,5)
L11	12	100	62,5
	13	100	50
	14	100	37,5
	18	0	0
L12	0	0	0

4.3. Valores predictivos del Programa Maruyama en cada estación ganglionar

Para valorar la capacidad de predicción de metástasis ganglionares del programa en nuestra serie, definimos los valores predictivos en cada estación ganglionar y por niveles ganglionares, como se muestra en las siguientes tablas (Tabla 109 y 110).

Al analizar las estaciones con afectación metastásica (n: 224), observamos una porcentaje de falsos negativos de 8,9 % (20 / 224), siendo de 8,5 % en el primer nivel ganglionar y de 10,8 % en el segundo nivel.

Las estaciones que presentaron un mayor porcentaje de falsos negativos fueron la 1, 2 ,5 y 8.

Desde el punto de vista clínico, definimos falso negativo como aquel paciente en el que la predicción metastásica del Programa Maruyama fuese 0% en alguna estación, pero el resultado del análisis patológico demostrara presencia de metástasis. Con este criterio, a partir de 95 pacientes con adenopatías metastásicas (p N+), determinamos la tasa global de falsos negativos en un 16,8 % (n: 16).

Para las estaciones de primer (1 a 6) nivel, observamos un Valor Predictivo positivo de 37%, un Valor predictivo negativo de 85,9 % y una exactitud de 46,7 %.

En el segundo nivel ganglionar (estaciones 7-12) observamos un Valor Predictivo positivo de 21,8%, un Valor predictivo negativo de 89,1 % y una exactitud de 35,1%.

Tabla 109. Valores predictivos del Programa Maruyama del primer nivel ganglionar en nuestra serie

Estaciones	n	Prevalencia pN+ (n/%)	FN (n/%)	FP	VP	VN	VPP	VPN	Exactitud
L1	73	26 / 35,6	3 / 4,1	41	23	6	35,9	66,7	39,7
L2	63	20 / 31,7	4 / 6,3	23	16	20	41,0	83,3	57,1
L3	114	64 / 56,1	1 / 0,8	50	63	0	55,7	-	55,2
L4	122	32 / 26,2	1 / 0,8	74	31	16	29,5	94,1	38,5
L5	101	20 / 19,8	7 / 6,9	47	13	34	21,6	82,9	46,5
L6	102	25 / 24,5	0 / 0,0	55	25	22	31,5	100,0	45,6
Total	575	187 / 32,0	16	290	171	98	37,0	85,9	46,7

Tabla 110. Valores predictivos del Programa Maruyama del segundo nivel ganglionar en nuestra serie

Estaciones	n	Prevalencia pN+ (n/%)	FN (n/%)	FP	VP	VN	VPP	VPN	Exactitud
L7	73	21 / 28,7	2 / 2,7	45	19	7	29,6	77,7	35,6
L8	47	9 / 19,5	2 / 4,2	28	7	10	20,0	83,3	36,1
L9	22	4 / 18,8	0	15	4	3	30,4	100,0	30,4
L10	9	2 / 22,2	0	5	2	2	28,5	100,0	40
L11	9	1 / 100,0	0	8	1	0	18,1	-	50
L12	28	0 / 0,0	0	17	0	11	-	100,0	39,2
Total	188	37 / 20,0	4	118	33	33	21,8	89,1	35,1

Los valores predictivos globales analizando los resultados en todas las estaciones estudiadas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 111. Valores predictivos del Programa Maruyama en nuestra serie

Valor Predictivo	Fórmula	Datos	Resultado
Sensibilidad	$VP / VP + FN$	204 / 204 + 20	0,91
Especificidad	$VN / FP + VN$	131 / 408 + 131	0,24
Tasa Falsos negativos	$FN / FN + VP$	20 / 20 + 204	0,089
Tasa Falsos positivos	$FP / FP + VN$	408 / 408 + 131	0,75
Valor predictivo positivo	$VP / VP + FP$	204 / 204 + 408	0,33
Valor predictivo negativo	$VN / VN + FN$	131 / 131 + 20	0,86
Exactitud	$VP + VN / VP + VN + FP + FN$	204 + 131 / 204 + 131 + 408 + 20	0,43

El Programa Maruyama demostró globalmente en nuestra serie un Valor Predictivo positivo de 33%, un Valor predictivo negativo de 86% y una exactitud de 43%.

V. DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

1.1. Variables sociodemográficas y comorbilidades

Las variables sociodemográficas estudiadas en nuestra serie de 130 pacientes fueron la edad, el sexo.

En nuestra serie los pacientes presentaron una edad media de de 68 años con un 67% de varones. Estos datos son similares a los descritos en otras series de cáncer gástrico en las que se muestra una incidencia mayor en la 7ª década (185) y una proporción de hombres: mujeres de 2: 1 (135).

En cuanto a las comorbilidades más frecuentes, al compararnos con los datos de la encuesta nacional de salud 2011 -2012 del Instituto Nacional de Estadística (186), observamos como nuestra serie presenta unos porcentajes similares a la población general en HTA y DM y superiores en EPOC y cardiopatía isquémica (Tabla 112).

Tabla 112. Comparativa de comorbilidades entre nuestra serie y el INE

Comorbilidades	Nuestra serie (%)	INE (%) en intervalo de edad 65 a 74años
HTA	38,5	44,3
Hipercolesterolemia	15,6	34,3
DMNID	15,5	17,5
EPOC	14,0	7,7
Cardiopatía isquémica	12,6	1,5

La tendencia que observamos en nuestra serie a presentar mayor incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es similar a la comunicada por Danese et al en 2012, en la revisión de la base de datos estadounidense SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results program), que compara prevalencia e incidencia de comorbilidades asociadas a cáncer gástrico y población sana (187).

1.2. Características anatomopatológicas

1.2.1. MACROSCÓPICAS

En nuestra serie se trataron un 44,6 % de tumores localizados en tercio distal, frente a un 55,4% de tumores en tercio medio, superior o cardias. Esta distribución es similar a la de algunas series occidentales como la de Siewert del Grupo Alemán para el estudio del Cáncer Gástrico (55) o la española de Diaz de Liaño en Navarra (188), en las que también observamos un porcentaje de

tumores de tercio superior próximo al 30%. En otras series orientales como la de Kim en Korea (79) o Birendra en Shanghai (189), predominan los tumores de tercio distal, tal y como recogen estudios epidemiológicos actuales en los que se describe una aumento de la incidencia de tumores de tercio superior en occidente y un predominio de tumores distales en oriente. (1,14) (Tabla 113.)

Tabla 113. Comparativa de Localización tumoral entre nuestra serie y otras.

	n	Distal %	Medio %	Proximal - UEG %
Siewert (1998)	1182	26,3	38,9	30
Kim (1998)	10783		87,0	13
Bonenkamp (1999)	711	54,4	28,1	10,2
Mc Donald (2001)	556	56,0	25,0	18
Díaz de Liaño (2008)	126	40,5	27,8	28,6
Birendra (2010)	1639	43,3	13,5	17,6
Nuestra serie (2012)	130	44,6	20,7	31,4

La morfología endoscópica de los tumores en nuestra serie, siguiendo la clasificación de tumores precoces de la Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva (40) presenta solo un 11,5 % de tumores precoces frente al resto. Este porcentaje es inferior al de otras series (55, 79), aunque estamos dentro de la incidencia general en Europa presentada por Everett (190).

El resto de tumores de nuestra serie fueron localmente avanzados y al igual que en otras series predomina el tipo ulcerado–infiltrativo según la clasificación morfológica macroscópica de Borrmann (31) (Tabla 114).

Tabla 114. Clasificación de Borrmann en nuestra serie y otras

Borrmann	Nuestra serie %	Siewert (1998) %	Kim(1998) %
I	4,6	6,8	2,5
II	16,9	35,0	19,1
III	55,0	39,7	65,1
IV	12,3	18,1	13,2

1.2.2. MICROSCÓPICAS

Según la clasificación de **Lauren** (33), definen dos tipos histológicos principales, el intestinal o diferenciado, y el difuso o indiferenciado. En nuestra serie predomina el tipo intestinal con un 62,3% frente a un 31,1% del tipo difuso. Esta proporción es similar a las descritas por Laurén o Polkowski en las que comunican aproximadamente un 54% de lesiones de tipo intestinal, 32 % de

tipo difuso y 16% indeterminado (33,191). Frente a otras series occidentales observamos porcentajes similares de tipo intestinal (55,88), aunque en algunas series orientales predominan el tipo difuso (79) posiblemente debido a una mayor incidencia endémica (Tabla 115).

Tabla 115. Clasificación de Lauren en nuestra serie y otras.

	Nuestra serie	Siewert 1998	Kim 1998	Díaz de Liaño 2008
Lauren Intestinal (%)	62,3	51,9	32,7	61,1

En cuanto al **grado de diferenciación** tumoral según la clasificación de Broders (16), en nuestra serie el tipo más frecuente fue el pobremente diferenciado (tipo III) con un 49%. Este porcentaje es algo más elevado a otras series (55, 79) (Tabla 116).

Tabla 116. Clasificación de Broders en nuestra serie y otras.

	Nuestra serie	Siewert 1998	Kim 1998
Grado			
I	12,0	9,4	-
II	36,0	31,0	-
III	44,8	37,4	38,7
IV	7,2	5,1	-

El **tipo histológico** más frecuente en nuestra serie, según la clasificación de la OMS 2010 (17), fue el tipo tubular (61%) seguido del tipo con células en “anillo de sello” (26,9%), papilar (1,5%) y mucinoso (2,3%). Esta proporción es similar a la presentada en la revisión de Hu et al. en 2012 aunque aquí el porcentaje de tumores mucinosos alcanza el 10% (193).

1.3. Clasificación TNM y estadiaje

Siguiendo la **clasificación TNM** según la 7ª edición de la UICC (194), las categorías más frecuentes en nuestra serie fueron los tumores con penetración serosa T4a (36,9%) y una afectación metastásica ganglionar de 7 a 15 adenopatías N3a (28,5%), lo cual refleja una mayor proporción de tumores localmente avanzados, lo cual es habitual en series occidentales(5), frente a una menor proporción de tumores precoces con afectación mucosa y submucosa (T1a + T1b) que en nuestra serie es del 11,5 % . De igual manera, en la clasificación por estadios en nuestra serie, observamos como los más frecuentes son los estadios avanzados IIIb y IIIc (23,8 % y 21,5%).

Al comparar la **clasificación por estadios** según la 7ª edición frente a la 6ª edición, observamos en primer lugar un mayor número de estadios debido a una subdivisión de los estadios II y III de la 6ª

edición, en IIA, IIB, IIIA, IIIB y IIIC en la 7ª edición (Figura 34). Según Deng et al (42), este aumento en el número de estadios parece conseguir una mejor estimación pronóstica.

En la 6ª edición el estadio IV incluye a los pacientes con metástasis a distancia (M1), metástasis ganglionares en más de 15 adenopatías (N3b de la 7ª edición) y tumores con infiltración de órganos vecinos (T4b de la 7ª edición). En la 7ª edición el estadio IV solo cuenta a los pacientes con metástasis a distancia (M1). Así, podemos observar como en nuestra serie no hay pacientes en el estadio IV según la 7ª edición, ya que los casos de metástasis a distancia fueron excluidos para nuestro estudio (Figura 34). Según Wang et al (195) en una serie de 1503 pacientes, la redistribución de casos que estaban incluidos en el estadio IV según la 6ª edición, hacia estadios III de la 7ª edición, parece que consigue definir grupos de pacientes con diferentes pronósticos de supervivencia, dando a esta última clasificación mejor capacidad pronóstica. Sin embargo, según Kikuchi et al. en una serie de 609 pacientes, el estadio ganglionar N3b frente al M1 no ofrece diferencias significativas en cuanto a supervivencia (196).

1.4. Procedimientos quirúrgicos

En cuanto al **tipo de gastrectomía**, en nuestra serie se efectuó gastrectomía total en el 54,6% siendo este porcentaje parecido al de otras series europeas (55, 147, 173). Respecto a series orientales, nuestro porcentaje de gastrectomías totales fue superior debido al predominio de tumores de localización distal en oriente (79, 197) (Tabla 117).

Tabla 117. Comparativa de tipos de gastrectomía entre nuestra serie y otras

	n	Gastrectomía parcial n(%)	Gastrectomía total n(%)
Cunningham (2006)	503	105 (20,8)	283 (56,0)
Bonenkamp (1999)	711	470 (66,0)	241 (34,0)
Siewert (1998)	1182	278 (23,5)	837 (70,8)
Kim (1998)	10783	7055 (65,5)	1701 (15,7)
NCC – Tokio (2012)	481	161 (33,0)	91 (19,0)
Nuestra serie	130	59 (45,5)	71 (54,6)

Actualmente, la extensión anatómica de la **linfadenectomía** en el tratamiento del cáncer gástrico viene estandarizada según el tipo de gastrectomía por la Guía Japonesa para el Tratamiento del cáncer gástrico, (46) y además deben ser extirpados al menos 15 adenopatías para realizar un correcto estadiaje según la 7ª edición del Manual de Estadiaje de la AJCC (194).

El tipo de linfadenectomía más frecuente en nuestra serie fue la D2 en un 60% de los casos, estando este procedimiento recomendado actualmente como técnica estándar para el tratamiento de cáncer gástrico localmente avanzado (46, 199, 200). Además, se realizaron un 31,5% de linfadenectomía D1 y un 8,5% de linfadenectomía D0.

Consideramos linfadenectomía tipo D2 en nuestra serie, cuando el cirujano refiere que la linfadenectomía incluyó las adenopatías perigástricas (nivel I), los ganglios dependientes de las ramas del tronco celiaco (II) y además el patólogo realizó un análisis específico de estos grupos ganglionares. No obstante, esta linfadenectomía fue realizada por diferentes cirujanos y la extensión de la misma fue variable, de manera que no se extirparon de rutina los grupos ganglionares paracardiales derechos (grupo 1), los dependientes de la arteria esplénica proximal (grupo 11) o los del ligamento hepato - duodenal (grupo 12).

En cuanto a la linfadenectomía D1, consideramos este procedimiento cuando los cirujanos refieren que la linfadenectomía incluyó las adenopatías perigástricas (nivel I) y además el patólogo realizó un análisis específico de estos grupos, estando este tipo de linfadenectomía habitualmente indicada para tumores precoces (46). En nuestra serie el porcentaje de linfadenectomías D1 (31,5%) fue superior al porcentaje de tumores precoces (11,5%), con lo que un 20% de estas linfadenectomías D1 se realizaron en tumores localmente avanzados.

Para intentar valorar la calidad de la linfadenectomía en nuestra serie, dadas las dificultades para realizar linfadenectomías homogéneas y definir los diferentes grupos ganglionares extirpados, calculamos el porcentaje de linfadenectomías que superaban 25 adenopatías resecaadas.

Este concepto de linfadenectomía dependiente del número de ganglios obtenidos, es planteado en 1993 por Siewert, Roder y el Grupo Alemán para el Tratamiento del cáncer gástrico, definiendo **linfadenectomía radical** o D2 aquella que supera los 25 ganglios extirpados en base a estudios autópsicos (110,129). Creemos que este es un concepto importante, ya que como hemos citado previamente, el número de adenopatías obtenidas para considerar adecuada una linfadenectomía debe superar 15 ganglios según la 7ª ed. de la clasificación TNM de la UICC (198); y además el número de adenopatías obtenido parece estar en relación con un aumento de supervivencia tal y como muestran otros autores en sus trabajos (79, 199, 201).

En nuestra serie se realizaron un 80% de linfadenectomías radicales atendiendo al criterio de Siewert.

En el grupo de tumores localmente avanzados > pT2 (n: 115 / 89,5% de la serie), se realizaron 69 linfadenectomías D2 (60%) y 46 linfadenectomías D0/D1 (40%) que podrían considerarse teóricamente inadecuadas según las guías clínicas japonesas (46). No obstante, observamos como de estas 46 linfadenectomías, un 54% (n: 26) presentaron más de 25 adenopatías extirpadas y pueden considerarse radicales según otros autores.

Durante el periodo de inclusión de pacientes de nuestra serie, no existía un consenso sobre la extensión de la linfadenectomía como muestran los estudios de Bonenkamp o Cuschieri (145, 146). Si bien en nuestro trabajo hemos definido la linfadenectomía en nuestra serie atendiendo a la Guía japonesa actual (26), el criterio empleado para realizar la linfadenectomía en nuestra serie esta inicialmente fundamentado en el planteamiento alemán de radicalidad. Durante el periodo de inclusión de la serie, este planteamiento ha sido modificado de acuerdo a las actualizaciones de las guías de tratamiento que han definido la linfadenectomía en base a criterios anatómicos y de incidencia de metástasis (49).

De esta manera podemos considerar que 20 pacientes con tumores localmente avanzados (15% de la serie) pudieron recibir una linfadenectomía inadecuada (D0/D1 / < 25 adenopatías) según las guías japonesas o el criterio Alemán de radicalidad.

Para valorar la utilidad del Índice pronóstico calculado por el Programa Maruyama, mantenemos ambas clasificaciones de linfadenectomía como variables diferentes.

Actualmente la linfadenectomía D2 es el procedimiento estándar en centros orientales de países como Japón o Korea (202, 203). En occidente cada vez se impone más la realización de linfadenectomías D2, aunque en Norteamérica no se realizan linfadenectomías extensas en gran parte de los pacientes (204). Nuestra serie presenta unos porcentajes de linfadenectomías radicales más altos que las cifras de linfadenectomías D2 de otras series europeas (173, 188, 205) (Tabla 118).

Tabla 118. Tipos de linfadenectomía en nuestra serie y otras

Series	n	D0 %	D1 %	D2 %	Otros procedimientos
Cunningham (2006)	253	-	21,0	40,4	21,8
Siewert (1998)	1654	-	33,7	66,3	-
Mcdonald (2001)	552	54,0	36,0	10,0	
Marelli (2005)	536	-	30,2	69,8	
Díaz de Liaño (2003)	68	21,0	41,1	38,2	
Nuestra serie	130	8,5	31,5	60,0	-

La realización de **pancreatectomía y /o esplenectomía** asociada a gastrectomía, es un procedimiento actualmente en discusión. En centros orientales en Japón o Korea del Sur, es un procedimiento estándar dentro de la linfadenectomía D2 (46) sobre todo para tumores de tercio superior o que infiltran curvatura mayor; aunque algunos estudios clínicos randomizados en Chile (156), Korea (123) y Japón (206) contraindican la realización de esplenectomía de rutina dado su ausencia de impacto en la supervivencia de los pacientes. En occidente, en general no se aconseja realizar esplenectomía de forma rutinaria salvo que exista una invasión directa del hilio esplénico o páncreas (207).

En nuestra serie realizamos un 8,4 % de esplenectomías oncológicas y un 2,5% de pancreatectomías. Estos procedimientos se llevaron a cabo en los 10 pacientes que presentaron invasión directa espleno–pancreática (estadio T4b), en concordancia con el planteamiento occidental.

El **márgen proximal** de la resección viene expuesto con mayor definición en las Guía Japonesa para el Tratamiento del Cáncer Gástrico del 2010. Aquí se establecen márgenes dependiendo de que el tumor sea precoz o localmente avanzado, del diámetro tumoral y de la morfología endoscópica.

En nuestra serie el valor medio del margen proximal es de 4,4 cm (+/- 3,7). Al tratarse de una media tomada de resecciones de tumores de todas las localizaciones y de tumores precoces y localmente avanzados, no es un valor comparable con el de otras series, aunque es una variable que tendremos en cuenta posteriormente en relación con el riesgo de recidiva y supervivencia. El margen recomendado es de al menos 5 cm. en tumores avanzados y de 2 cm. para los tumores precoces (46), por tanto hay que tener en cuenta que la media de nuestro margen proximal es la de una población global.

El **márgen distal** en nuestra serie tuvo una media de 5,7 cm. (+/- 4,7). Viene definido por la sección del duodeno y no es posible modificarlo por el cirujano.

El **tamaño tumoral** en nuestra serie tuvo una media de 4,45 cm. (+/- 2,5).

La media de **adenopatías** extirpadas en nuestra serie fue de 27 (+/- 12,8) ganglios por paciente con una media de 6 (+/- 7,2) adenopatías metastásicas. Esta cifra es superior a los 15 ganglios requeridos para un correcto estadiaje según la 7ª edición TNM de la AJCC (23), y esta dentro de las presentadas en otras series como las de Siewert con 35 adenopatías(55), Kim con 31,5 (79), Cuschieri con 17 (145), Wang con 22,4 (195) o Diaz de Liaño con 32 (188).

La **enfermedad residual** tras la resección quirúrgica viene definida por la clasificación propuesta por Hermanek (111). En la resección R0 (resección completa del tumor sin presencia de enfermedad microscópica ni macroscópica residual) presentamos un porcentaje de 83,8% en nuestra serie, similar al presentado en otras series como la de Kim con 80,2% (79), Siewert con 71,5% (55), Cunningham con 79,3% (173) o Bonenkamp con 89% (147).

La presencia de enfermedad residual microscópica (R1) en los márgenes de resección fue en nuestra serie del 6,1% (8 casos). Aunque es un número escaso de pacientes, nuestra cifra se sitúa dentro de las comunicadas por otros autores con series más numerosas (208-210) (Tabla 119).

El tipo de enfermedad residual microscópica (R1) más frecuente en nuestra serie fue la afectación del lecho tumoral (47%) con 10 casos de 21. Consideramos afectación del lecho tumoral a la infiltración microscópica del margen radial de resección, valorado como margen circunferencial en aquellas porciones gástricas sin recub. Peritoneal (fundus y curv. Menor).

Tabla 119. Enfermedad residual microscópica (R1) en márgenes de resección en nuestra serie y otras

Serie	n	R1 %
Nagata 2011	1205	2,8
Bickenbach 2013	2384	4,5
Wang 2009	1565	8,2
Nuestra serie 2012	130	6,1

La **infiltración microscópica tumoral a nivel vascular, linfática o perineural** es un factor estudiado en relación con la supervivencia con significación estadística, como muestra Kim en el análisis univariante de su serie (79). En nuestro trabajo presentaron infiltración microscópica el 74% de los pacientes, muy superior a la comunicada por otros autores como Wang, con un 17 % de invasión linfo vascular (211). Por ello consideramos esta variable importante para valorar su relación con recidiva, supervivencia e índice pronóstico según el Programa Maruyama.

Las **complicaciones quirúrgicas** alcanzaron en nuestra serie un porcentaje de 37,7 %, similar al de otras series españolas (188), aunque superior al de otras europeas y orientales (212-216) (189) (Tabla 120).

Creemos que este elevado porcentaje se puede atribuir a que en nuestra serie hemos considerado todas las complicaciones quirúrgicas, mientras que en otras series se consideran solo complicaciones graves.

El porcentaje de dehiscencias de sutura esófago-gástrica y gastro-entérica en nuestra serie fue de 9,2 %, situado levemente por encima de las cifras presentadas por otros autores (189) (215-219) (Tabla 121).

Tabla 120. Morbilidad y mortalidad quirúrgicas en nuestra serie y otras.

Serie - Año	n	Morbilidad %	Mortalidad %	Reintervenidos %
Oñate 2000	219	19,5	2,0	-
Mc Cullogh 2002	955	18,8	12,0	10
Gil 2002	434	38,4	2,7	-
Park 2005	719	17,4	0,6	2,8
Persiani 2008	388	16,2	2,3	-
Birendra 2010	1639	31,0	1,0	222,0
Nuestra serie	130	37,7	0,0	12,3

Tabla 121. Dehiscencias de anastomosis esófago / gastro entéricas en nuestra serie y otras.

Serie - año	n	Dehiscencia %
Park .2005	720	0.2
Persiani 2007	388	3.5
Birendra 2010	1639	2.3
Oh 2008	8033	7.3
Ikeguchi 2001	887	6.3
Nanthakumaran 2005	646	4.6
Nuestra serie	130	9.2

1.5. Tratamientos complementarios

El tratamiento neoadyuvante en nuestra serie consistió en la aplicación de protocolos de quimioterapia perioperatoria. Este planteamiento terapéutico esta avalado por estudios en los que ha mostrado un aumento de resecciones completas R0 y de supervivencia frente al tratamiento solo con cirugía. Estos son fundamentalmente:

- 1 El estudio MAGIC de Cunningham con 506 pacientes en los que se comunica un 36,3% de supervivencia global a 5 años en el grupo de quimioterapia preoperatoria (Epirrubicina + Cisplatino + 5 Fluoracilo), vs 23 % en el grupo de solo cirugía (173).
- 2 El estudio francés ACCORD07 de Ychou con 224 pacientes con supervivencia global a 5 años de 38% con quimioterapia preoperatoria (5 FU + cisplatino) vs 24% solo con cirugía (220).
- 3 Otros estudios como el EORTC 40954 de Schuhmacher con 144 pacientes demostraron un mayor porcentaje de resecciones completas R0 con quimioterapia neoadyuvante pero no consiguen mostrar un aumento de supervivencia (221).

En nuestra serie un 12% de los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con una respuesta parcial clínico-radiológica de 86%. La baja aplicación de este planteamiento terapéutico creemos que se debe a que se tuvieron en cuenta el estadio tumoral, complicaciones asociadas al tumor, morbilidad asociada del paciente o preferencias del cirujano. No obstante, obtuvimos una respuesta parcial similar a la comunicada por otros estudios con mayor número de pacientes como el estudio MAGIC con 83% (173).

El esquema terapéutico más empleado en nuestra serie fue el ECF (Epirrubicina + Cisplatino + 5 Fluoracilo) en un 66% de los casos. Este protocolo es el empleado en el estudio MAGIC, cuya eficacia ha sido comunicada en otros estudios como los de Dúgo (222) o Persiani (223), en los que muestra aumento de respuesta, resección R0 y supervivencia.

En 19 pacientes (15 % de la serie) se administró quimioterapia postoperatoria siguiendo el protocolo ECF del estudio MAGIC en 53% de los casos y el esquema de quimio radioterapia propuesto por Mc Donald en el 47%. Ambos planteamientos aumentan la supervivencia frente al tratamiento solamente con cirugía (171, 173). Además, en el meta análisis de Paoletti en 2010, se ha demostrado una mejora en supervivencia global de un 6% en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (224).

2. PROBABILIDAD DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA

2.1. Recidiva

2.1.1 DESCRIPTIVO

2.1.1.1 Descriptivo

La presencia de recidiva tumoral en nuestra serie fue detectada en un 50% de los casos (n: 65), siendo la localización más frecuente a nivel local (54%), es decir, recidiva en adenopatías regionales, lecho tumoral, anastomosis gastro-entérica o esófago entérica y a nivel de la sutura duodenal.

La frecuencia de recidiva puede variar en entre 17 – 64 % (61, 63) (64) (39) (65, 66), siendo el tipo más frecuente la recidiva a distancia (peritoneal ó hematológica). Nuestra serie presentó un porcentaje de recidiva algo superior a las descritas aproximándose a las series occidentales como las de Wanebo et al del American College of Surgeons (138), D'Angelica et al. del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (225) o Marelli et al en un estudio multicéntrico italiano (205) (Tabla 122).

Creemos que en las series orientales (168, 226, 227), al predominar tumores de tipo precoz, distales y realizar linfadenectomías más extensas, el porcentaje de recidiva es más bajo. En las series occidentales antes descritas, predominan tumores localmente avanzados, de localización proximal y la linfadenectomía suele ser más reducida. En series americanas como la de McDonald en el estudio INT 0116, se realizaron un 54 % de linfadenectomías D0 presentando un 64% de recidivas y un 72% de recidivas locorregionales (171). Sin embargo, en centros en los que se realizan linfadenectomías más extensas, el porcentaje de recidiva locorregional es menor y por

tanto el tipo predominante de recidiva es a distancia. Así, en la serie del MSKCC de D'Angelica et al. se observa como en 367 pacientes con recidiva, el 75,7 % recibieron linfadenectomía D2 o superior, siendo la recidiva local un 26% (225).

En nuestra serie predominan los tumores de tercio superior y medio (55,4%), localmente avanzados (88,5%) y se realizaron un 60% de linfadenectomías D2. Esto puede justificar nuestro alto porcentaje de recidiva, aunque por otro lado, similar a algunas series europeas o americanas (171, 205).

Tabla 122. Tipo de recidiva en nuestra serie y otras.

Serie	n	Recidiva %	Local %	A distancia %	Local – Distancia %
Wanebo (1992)	9507	38,9	41	59	-
Mc Donald (2001)	275	64,0	72	18	-
D'Angelica (2004)	1172	42,0	26	42	32
Marelli (2005)	536	50,7	32	50	18
Sakuramoto (2007)	530	35,5	32	77	-
Eom (2011)	1767	17,5	29	52	18
Li (2013)	528	25,6	37	63	-
Nuestra serie (2012)	130	50,0	54	29	13

2.1.1.2. Variables relacionadas con la recidiva y el tipo de recidiva

Las **variables asociadas** a los pacientes que presentaron recidiva tumoral en nuestra serie fueron las comorbilidades insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y accidente cerebro vascular (ACV), la penetración tumoral (T), el estadio ganglionar (N), el estadio TNM, la clasificación de Borrmann, el número de ganglios afectados y el tamaño tumoral.

Otras variables como la afectación microscópica del margen quirúrgico (R1), la localización tumoral, el grado histológico o la infiltración vascular presentaron mayor porcentaje de recidiva aunque sin alcanzar significación estadística. Las variables operatorias como el tipo de gastrectomía o la extensión de la linfadenectomía no presentaron asociación con la presencia de recidiva en nuestra serie.

En otras series no aparecen las comorbilidades como variables asociadas a recidiva. Creemos que dado el escaso número de casos en nuestra serie (5 pacientes ICC recidivaron y 10 con ACV), no podemos establecer comparaciones en este sentido. En otros estudios con mayor número de pacientes, vemos como también la edad, sexo y tipo de gastrectomía también pueden asociarse a

recidiva, si bien no incluyen la presencia de enfermedad residual microscópica como variable a asociar (205, 225, 227).

La presencia de márgenes quirúrgicos afectados microscópicamente (R1) se asocia a un peor pronóstico en cuanto a supervivencia, aunque no siempre implicaría la aparición de recidiva tumoral. Papachristou et al. en su revisión de casos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center muestra como la presencia de margen quirúrgico afectado se acompañó de recidiva locorregional solo en un 23 % de los casos (228). Además, Wang et al muestra en su estudio como la localización más frecuente de recidiva en gastrectomías con márgenes afectados fue la recidiva a distancia (210).

En cuanto al **tipo de recidiva**, en nuestra serie la recidiva locorregional se asoció a tumores pobremente diferenciados y al tamaño tumoral. La presencia de enfermedad microscópica residual (R1), la penetración tumoral serosa (T4a) y la afectación de órganos vecinos (T4b) también se asociaron a una mayor incidencia de recidiva locorregional aunque sin significación estadística.

La recidiva a distancia se asoció a la presencia histológica de infiltración vascular. Por otro lado, la ausencia de enfermedad residual (R0) y el tipo difuso de Lauren también se asociaron a recidiva a distancia sin alcanzar significación estadística.

En el estudio coreano de Yoo et al en 2000 con 508 recidivas, vemos como en la recidiva locorregional se asocian como variables independientes el tamaño tumoral, tipo difuso de Lauren, localización proximal, edad avanzada y gastrectomía parcial. Por otro lado en la recidiva peritoneal se asocian edad temprana, tipo difuso de Lauren, tipo indiferenciado y gastrectomía total. En la recidiva por vía hematológica se asociaron tamaño tumoral y edad avanzada (229).

En el estudio estadounidense de D'Angelica et al con 367 recidivas, establece dos patrones de recidiva. El primer patrón es en pacientes de sexo masculino, con tumores proximales, T1-T2 y de tipo intestinal donde la recidiva más habitual fue locorregional y hematológica. El segundo grupo se trata de pacientes de sexo femenino con tumores distales, T3-T4, de tipo difuso donde predomina la recidiva peritoneal (225).

En nuestra serie, hemos agrupado la recidiva peritoneal y hematológica en un solo grupo a diferencia de estos estudios donde establecen tres grupos diferenciados. Coincidimos con Yoo et al. al establecer el tamaño tumoral y el tipo difuso o pobremente diferenciado como variable asociada en la recidiva locorregional, si bien en el estudio de D'Angelica los tumores T3 – T4 de tipo difuso se asociaron a mayor recidiva peritoneal. Estos autores concluyen que es muy complicado establecer con valor estadístico, unos patrones de variables asociadas a los tipos de recidiva, dadas las diferencias entre estudios. Por tanto solo podemos establecer de forma parcial comparaciones entre algunas variables de nuestra serie y las presentadas.

2.1.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD O PROBABILIDAD DE NO RECIDIVAR. KAPLAN MEIER

Con una mediana de seguimiento de 9 años, observamos como en nuestra serie el 75% de los pacientes estaban libres de recidiva al año de seguimiento y el 50% a los 5 años, siendo muy poco frecuente la aparición de recidiva a partir de este momento.

D'Angelica en su serie de 367 pacientes con recurrencia muestra como el 79% de las recidivas se produjeron en los dos primeros años y el 94% a los 4 años (225). Marelli en su serie de 536 pacientes intervenidos comunica un 74 % de los casos recidivados a los 2 años y solo un 3 % después de 5 años de seguimiento (205). Por otro lado Li et al en una serie de 528 pacientes operados observa como el 89% de las recidivas se diagnosticaron los dos primeros años (227) si bien en esta serie solo se analizan tumores de tercio superior. Esto puede condicionar que la recidiva sea más precoz al tener peor pronóstico, como expone Saito et al en su estudio en el que compara adenocarcinoma proximal frente a otras localizaciones (230). Estos datos están en concordancia con nuestros resultados, en los que también observamos como la casi totalidad de las recidivas se diagnosticaron en los cinco primeros años de seguimiento.

En nuestro estudio, las variables penetración tumoral (T), el estadio ganglionar (N), el estadio TNM, la localización tumoral diferenciando tumores proximales y distales, la clasificación de Borrmann, el grado histológico, la infiltración vascular, la presencia de enfermedad residual microscópica (UICC R1), el número de ganglios afectados y el tamaño tumoral presentaron significación estadística ($p < 0,05$) en relación con la probabilidad de no recidivar.

En el estudio de Li et al, se muestra como tanto la probabilidad de recidiva temprana (menos de 24 meses) como la tardía no tienen diferencias significativas en cuanto a las variables asociadas (227).

En cuanto a la profundidad tumoral (pT), observamos como en los primeros 24 meses la probabilidad de recidiva temprana es mayor en las categorías avanzadas (pT3 – pT4). No obstante, en este periodo se aprecia un solapamiento entre las curvas de las categorías T1a y T1b, atribuible al buen pronóstico de ambas y un bajo número de casos (Figura 38).

La afectación ganglionar (pN) presento una probabilidad de estar libre de recidiva similar para las categorías N0 y N1 (< 3 adenopatías afectadas), de igual manera que las categorías N2 y N3 (> 7 adenopatías afectadas) (Figura 39).

Por otro lado, en el estadio tumoral observamos la probabilidad de recidiva fue más acusada en el primer año para los estadios localmente avanzados IIB y III. Sin embargo no se apreciaron diferencias significativas de probabilidad de recurrencia entre los estadios IB y IIA, y entre el IIB y IIIA. Creemos que esto puede atribuirse a un bajo número de casos en estos estadios (Figura 40).

2.1.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MODELO DE REGRESIÓN

En el análisis univariado, las variables con mayor riesgo de recidiva y significación estadística ($p < 0,05$) fueron el estadio tumoral a partir del IIIA, la penetración subserosa (pT3) y la afectación ganglionar mayor de tres adenopatías (pN2). También aumentaron el riesgo de forma significativa la presencia de enfermedad residual microscópica (R1), la localización en tercio superior, el número de ganglios metastásicos, la infiltración vascular y el diámetro tumoral (Tabla 70).

Otras variables como el sexo femenino, realización de esplenectomía oncológica, pancreatetectomía, presencia de complicaciones quirúrgicas, enfermedad residual microscópica (R1) y macroscópica (R2), el tipo ulcerado-infiltrativo de Borrmann (tipo III y IV), el tipo difuso de Lauren, el grado histológico, el tipo histológico indiferenciado y la presencia de infiltración perineural o linfática presentaron mayor porcentaje de recidiva sin alcanzar valores estadísticamente significativos.

En otras series como la de Li et al., también presentan estas variables dentro de su análisis univariado incluyendo el número de adenopatías negativas, si bien este estudio sólo recoge tumores de tercio proximal (227). Marelli et al. añaden otras variables con mayor riesgo de recidiva como son edad, sexo y tipo de gastrectomía (205).

En nuestro estudio, coincidimos con estos autores y aportamos también la infiltración macroscópica vascular como factor de riesgo de recidiva.

La infiltración vascular microscópica está considerada por algunos autores como factor de riesgo de recidiva general, recidiva temprana y en tumores precoces (231-233). Actualmente, la Guía Japonesa para el Tratamiento del Cáncer Gástrico considera la presencia de infiltración vascular microscópica tras resección submucosa en tumores precoces, indicación de tratamiento quirúrgico estándar (gastrectomía y linfadenectomía) (46).

En el estudio multivariante mediante modelo de regresión, observamos como las variables que presentan un mayor riesgo de recidiva de forma independiente fueron:

- Categoría ganglionar pN
- Penetración tumoral pT

Así, se muestra como para un número de adenopatías metastásicas mayor o igual a 3 el riesgo de recidiva aumenta en 4,1 veces y a partir de un estadio p T3 con afectación subserosa se produce un aumento del riesgo de recidiva de 3,9 veces.

Li et al con 528 pacientes, consideran factores independientes el tipo histológico, la penetración tumoral, y metástasis linfáticas para la recidiva en general. Para la recidiva temprana los factores independientes en su estudio son el tipo histológico, penetración tumoral y el número de adenopatías negativas (227).

Marelii et al con 536 casos, considera variables independientes estadio ganglionar, penetración tumoral, localización tumoral, extensión de la linfadenectomía y edad avanzada. En su estudio observa como la recidiva es más frecuente en tumores de tipo difuso, localización en tercio superior, penetración tumoral serosa y categoría ganglionar N2-N3 (205).

Yoo et al en su estudio con 2328 pacientes muestra como variables independientes únicamente la penetración tumoral serosa y las metástasis linfáticas (229).

En concordancia con estos estudios, en nuestro estudio también consideramos factores independientes la penetración tumoral y la afectación metastásica ganglionar.

2.2 Mortalidad y supervivencia

2.2.1 DESCRIPTIVO Y VARIABLES ASOCIADAS CON LA MORTALIDAD

El 51% de los pacientes (n: 66) de nuestra serie fallecieron por causa tumoral siendo la mediana de seguimiento de los pacientes según la mortalidad de 5,6 años.

La supervivencia específica por tumor (vivos y fallecidos por causa no tumoral) a los 5 años fue del 44%.

La supervivencia global a 5 años comunicada en series occidentales se sitúa entre 20–40% (55, 138, 234) mientras que en series orientales supera el 50% (79, 195, 197) como se muestra en la siguiente tabla. Las diferencias en cuanto a supervivencia entre Oriente y Occidente se atribuyen a múltiples causas como expone Bickembach et al en su revisión del 2012 comparando resultados entre Japón, Korea y Estados Unidos (235). Entre los factores más importantes están:

- La localización tumoral, ya que en Occidente hay mayor incidencia de tumores proximales asociados a peor pronóstico (14,55).
- El alto porcentaje de tumores precoces en Oriente, si bien sigue existiendo mejor supervivencia en Oriente al comparar estadios, tal y como muestra Strong et al. al comparar resultados entre pacientes de Korea y Estados Unidos (236).
- La realización sistemática de linfadenectomías más extensas en Oriente (168, 237, 238), presentando mejores resultados de supervivencia en diferentes estudios con series de tratamiento quirúrgico sin tratamientos complementarios, frente al mismo tipo de estudios en occidente (147, 171, 173).
- Diferente comportamiento biológico tumoral por razones étnicas, si bien existen estudios contradictorios en cuanto al valor de la raza como factor pronóstico independiente (239,240).

Nuestra serie presenta un porcentaje de tumores localmente avanzados de 89,5%, con localización en tercio medio y proximal de 55,4%, similar a otras series occidentales (55, 188) .Con una supervivencia global del 36% y una supervivencia específica por tumor a 5 años del 44%, nos situamos algo por encima de las cifras comunicadas por series europeas (55, 234) y norteamericanas (138) (Tabla 123)

Tabla 123. Supervivencia en nuestra serie y otras

Serías	N	Supervivencia a 5 años %
Siewert 1998	1654	38,0
Waneboo 1993	18365	26,0
Bria 2013	208	29,8
Kim 1998	10783	55,8
NCC Tokio 2004	4018	73,4
Wang 2011	1503	50,6
Nuestra serie 2012	130	44,0

Las variables asociadas a una mayor mortalidad fueron:

ICC (Insuficiencia cardiaca congestiva) y ACVA (accidente cerebro vascular agudo, penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN), estadio TNM 7ª edición, localización tumoral, clasificación de Borrmann, número de ganglios metastásicos, margen proximal y diámetro tumoral.

La edad y el sexo no se asociaron con la mortalidad por tumor en nuestra serie, si bien hay estudios en los que parece que la **edad** se asocia a mayor mortalidad como en el estudio de Deng et al. En el que muestra como los mayores de 70 años tiene peor pronóstico (59), o la serie de Kim et al. En al que igualmente encuentra peor supervivencia en mayores de 64 años (79).

En cuanto al **sexo** tampoco hay uniformidad en los estudios. Deng et al., identifica el sexo masculino como factor protector en pacientes intervenidos y sin afectación linfática (59). Sin embargo, Songun et al en su revisión a 15 años del estudio Holandes sobre linfadenectomía, observa como los varones tuvieron peor pronóstico en el grupo de pacientes sometidos a linfadenectomía (78).

Respecto a las **comorbilidades**, algunos estudios consideran que un elevado índice de masa corporal puede estar en relación con el aumento de complicaciones perioperatorias y por tanto ser causa de mortalidad postoperatoria (241,242), aunque no parece que las comorbilidades tengan asociación con supervivencia a largo plazo. En nuestra serie los pacientes con ICC y el ACV

suponen 5 y 13 casos respectivamente y aunque se asocian a mayor mortalidad por causa tumoral con significación estadística, son un número de casos muy bajo para comparar con otras series.

Las **variables relacionadas con la técnica quirúrgica** no presentaron asociación con la supervivencia.

La **linfadenectomía** en el cáncer gástrico es el acto quirúrgico que más puede influir en la supervivencia de los pacientes y que depende del cirujano. La extensión anatómica de la misma esta reflejada en detalle en las Guías Japonesas para el Tratamiento del Cáncer Gástrico (46) En occidente , los primeros estudios randomizados para valorar la supervivencia en función del tipo de linfadenectomía (Cuschieri, Bonenkamp), no apreciaron diferencias significativas entre linfadenectomías D1 y D2. Posteriormente Siewert et al muestra la utilidad de la linfadenectomía D2 en los estadios II y III (129), mientras que otros autores también demuestran la asociación del número de adenopatías extirpadas con la supervivencia incluso en tumores sin afectación metastásica ganglionar (59, 201).

En nuestra serie creemos que al realizar un 81% de linfadenectomías radicales (> 25 adenopatías extirpadas), de las que 20% fueron consideradas D1, la mayoría de la serie fue homogénea no presentando por tanto influencia en la supervivencia el tipo de linfadenectomía.

Las complicaciones postoperatorias han sido consideradas por algunos autores como Siewert et al., factores asociados a peor supervivencia incluso sin contar con la mortalidad perioperatoria ocasionada por estas (55, 110). En nuestra serie, tuvimos una morbilidad global del 37% con una mortalidad perioperatoria de 0%, sin apreciar asociación con la supervivencia.

La realización de pancreatometomía y/o esplenometomía asociada a linfadenectomía D2 esta relacionada con un aumento de la morbilidad y mortalidad, como se ha demostrado en varios estudios clinicos randomizados (145, 147). Actualmente esta en discusión la realización de esplenometomía ya que no ofrece un claro beneficio en cuanto a supervivencia incluso en los pacientes con adenopatías metastásicas en hilio esplénico (123, 156, 206, 207). En nuestra serie llevamos a cabo 13 esplenometomías y 3 pancreatometomías en 13 pacientes, sin observar asociación la supervivencia en consonancia con los planteamientos actuales.

El tipo de gastrectomía en nuestra serie no presento asociación significativa con la supervivencia, de acuerdo con la mayoría de los estudios en los que no se ha demostrado que la extensión de la gastrectomía influya en al pronóstico, siempre que se cumplan unos criterios oncológicos correctos (81, 82).

La **penetración tumoral (pT), la categoría ganglionar (pN) y el estadio tumoral TNM 7ª edición** presentaron en nuestra serie una significativa asociación con la supervivencia específica.

La penetración tumoral y la afectación linfática son factores relacionados entre sí como mostró Nakajima en 1994 (243), si bien presencia de metástasis linfáticas también esta condicionada por otras variables como la localización tumoral, tamaño, tipo macroscópico e histológico e

infiltración vascular (244). De forma similar a nuestra serie, numerosos estudios tanto occidentales como orientales consideran estas variables asociadas con la supervivencia (59, 110, 234).

La clasificación por estadíos según la 7ª edición TNM, presenta una buena capacidad pronóstica, incluso respecto a la 6ª edición según diferentes estudios como los de Deng, Wang o Kikuchi (42, 195, 196). También en nuestra serie esta clasificación demostró de forma significativa buena asociación con la supervivencia específica.

La ausencia de **enfermedad neoplásica residual (R0)** según la clasificación UICC (44), es uno de los criterios de curabilidad reflejado en las guías terapéuticas actuales más relevantes (46, 106, 200) y es también un factor pronóstico importante de supervivencia en estudios prospectivos como el de Siewert y Roder (55, 110). En nuestra serie, observamos como en el estudio univariante las resecciones R1 se asociaron a un aumento de riesgo de recidiva y mortalidad por causa tumoral de forma significativa, en concordancia con la mayoría de estudios (208-210).

En nuestra serie las variables anatomopatológicas que se asociaron a fallecimiento por causa tumoral, fueron la localización sobre todo los tumores de cardias, y el tipo macroscópico según la clasificación de Borrmann para todos los tipos tanto expansivos (I y II) como infiltrativos (III y IV).

Los tumores de **localización** proximal presentan características propias que condicionan un peor pronóstico como muestran estudios como el de Pinto de Sousa et al. para diferentes localizaciones tumorales gástricas (244), o el de Kattan et al, en el que elabora un nomograma a partir de variables de riesgo en la que la localización en tercio superior muestra un peor pronóstico (86). En nuestra serie observamos también como la asociación de la localización tumoral a fallecimiento por tumor, fue más importante en los tumores de cardias frente a otras localizaciones.

La **clasificación de Borrmann** para el cáncer avanzado esta asociada a un peor pronóstico, sobre todo en el tipo infiltrativos como muestra An et al. en su revisión con 4191 pacientes, en la que los pacientes con tipo IV (infiltrativo o linitis) presentaron un peor pronóstico frente al resto (246). Actualmente en las Guías Japonesas para el Tratamiento del Cáncer gástrico se recomienda un margen proximal de 5 cm. par los tumores infiltrativos (46). En nuestra serie observamos como el porcentaje de fallecimientos por causa tumoral fue mayor en los tipos infiltrativos III y IV (65% y 18%) que en los tipos expansivos I y II (3% y 13%).

Otras variables como la **clasificación de Lauren, grado de diferenciación histológica de Broders o el tipo histológico según la clasificación de la OMS** también pueden presentar asociación con la supervivencia. En algunos estudios como el de Siewert et al, considera la clasificación de Lauren factor de riesgo, si bien no se asocia como factor independiente (55). El grado de diferenciación histológica tampoco aparece como factor independiente en estudios retrospectivos japoneses como muestran Maehara et al en una revisión de 2152 pacientes (247), o Adachi et al en otra revisión de 270 pacientes (248). Los tipos histológicos según la OMS se suele agrupar en tipo

diferenciado o indiferenciado para su estudio como propone Goseki (35), y de igual manera que el grado de diferenciación, no parece estar asociado de manera independiente con la supervivencia.

La **infiltración perineural, linfática y vascular** es un factor de agresividad tumoral asociado a recidiva (231-233) como referimos previamente. En estudios como el de Maehara et al se muestra asociación de la invasión vascular con supervivencia para tumores localmente avanzados (247), así como Yokota et al en su estudio en el que la invasión linfática fue un factor de riesgo en tumores precoces (61). En nuestra serie observamos una tendencia a asociar estas tres variables con un mayor porcentaje de fallecimientos por tumor, si bien creemos que por el bajo número de casos no se alcanzó significación estadística.

Los **tratamientos con quimioterapia perioperatoria**, no presentaron en nuestra serie asociación con la supervivencia, si bien solo 34 pacientes recibieron tratamientos complementarios. Actualmente la tendencia en Europa es a asociar quimioterapia neoadyuvante basándose en los estudios randomizados MAGIC de Cunningham et al (173) o en el francés de Ychou et al (220), si bien otros estudios como el EORTC 40954 no consiguieron demostrar una mayor supervivencia (221). El empleo de quimioterapia adyuvante viene avalado por estudios como el meta análisis de Paoletti et al. En 2010 en el que muestra un beneficio de 6% en la supervivencia global para la quimioterapia postoperatoria (224).

La media de **ganglios metastásicos** en nuestra serie fue mayor en los pacientes fallecidos por tumor frente a los que no lo hicieron (5,2 (DE 2,5) vs 3,6 (DE 2,1)). La presencia de afectación metastásica ganglionar se asocia a una peor supervivencia como muestran estudios orientales como el de Deng et al. donde muestra una supervivencia a 5 años superior para pacientes sin afectación ganglionar (85,7% vs 33,2%) o Maehara et al. (92% vs 40%) (59, 249). El número de ganglios metastásicos también se asocia a fallecimiento por tumor en numerosos estudios. Autores como Roviello et al. establecen diferentes pronósticos según el número de ganglios afectados, con un 92% de supervivencia a 10 años para casos sin afectación ganglionar y un 27% para casos con más de seis ganglios afectados (66).

También el **márgen proximal** se asoció a un mayor porcentaje de fallecimiento por tumor. La media de los no fallecidos fue de 4 cm (DE 3,2) y la de los fallecidos de 4,9 cm (DE 2,9). A pesar de ser una diferencia de 0,9 cm., presenta una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,039$). El margen proximal recomendado en las guías clínicas actuales es diferente para el cáncer precoz y para el avanzado. En nuestra serie predomina el cáncer avanzado (89,5%), con un 63% de tipo infiltrativo (tipo III y IV de la clasificación de Borrmann) y con localización media y proximal en 52,1%. En estos tumores, el márgen recomendado sería de al menos 5 cm. según la Guía Japonesa para el tratamiento del Cáncer Gástrico (46), y de al menos 4 cm según la guía NCCN americana, si bien en los tumores de cardias o proximales que invaden esófago solo es preciso confirmar que el margen proximal este libre de infiltración. La media de nuestra serie es de 4,4 cm (DE 3,07), que puede ser oncológicamente correcta ya que se trata de una medida global para todas las localizaciones y estadios.

El **tamaño tumoral** en nuestra serie presentó una clara asociación con el fallecimiento por tumor, con una diferencia de medias importante (2,3 cm (DE 3,5) vs 9,3 (DE 8,2)). Autores como Adachi et al comunican que la supervivencia en pacientes con tumores de 4 -10cm fue de 66%, mientras que la supervivencia para un tamaño > 10cm fue de 33% (250). Kobayashi et al muestra como los tumores > 10cm tuvieron una supervivencia de 26% y un porcentaje de recurrencia del 44% (251). Jun et al establece un punto de corte de 3,5 cm., observando diferencias en penetración tumoral, afectación ganglionar, estadio y por tanto también en supervivencia (252). De acuerdo con estos autores, en nuestra serie también apreciamos la asociación entre tamaño tumoral y fallecimiento por tumor.

2.2.2 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA. KAPLAN MEIER

La probabilidad de no fallecer por tumor o supervivencia específica en nuestra serie fue de 44% de pacientes vivos o fallecidos por otras causas a los 5 años, siendo la mediana de seguimiento de los pacientes según la mortalidad de 5,6 años. Como comentamos previamente, este porcentaje sitúa nuestra serie dentro de las cifras comunicadas en otras series occidentales (55, 138, 234). En el estudio de Lepage et al. del grupo EUROCORE en 2010 se analiza la supervivencia a largo plazo en pacientes intervenidos por cáncer gástrico y en diferentes países europeos. Los porcentajes de supervivencia global a 5 años varían entre el 20% en Polonia, 36,2 % en España y 42% en Italia (253). Nuestra serie con 44% de supervivencia específica por cáncer, supera la media española y puede considerarse alta a nivel europeo.

En cuanto al **sexo y comorbilidades asociadas**, observamos una mayor incidencia de fallecimientos en el primer año de seguimiento en pacientes de sexo femenino, con arteriopatía periférica y DMNID, si bien no presentaron significación estadística.

Las **variables operatorias** como el tipo de gastrectomía, linfadenectomía radical, tipo de linfadenectomía, complicaciones quirúrgicas y asociación de pancreatectomía o esplenectomía, no aumentaron la probabilidad de fallecer por tumor en nuestra serie. De igual manera que no se asociaron a un mayor porcentaje de fallecimiento por tumor, durante el seguimiento a 5 años tampoco observamos diferencias significativas en la incidencia de fallecimientos.

Las variables que tuvieron asociación con la mortalidad por causa tumoral fueron la penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y Estadio (TNM 7 ed), enfermedad microscópica residual, localización tumoral, tipo macroscópico de Bormann y la infiltración vascular.

La **penetración tumoral (pT)** distribuida por categorías según la 7ª edición TNM, presenta diferentes pronósticos (Figura 47). En el primer año de seguimiento los fallecimientos fueron más frecuentes en los tumores con afectación serosa pT4a y p T4b, siendo más evidente la diferencia entre tumores precoces (pT1b) y el resto de categorías. A partir del tercer año, es evidente la diferencia de pronóstico entre todas las categorías, de acuerdo con otros estudios como el de

Wang et al, en el que observa una buena capacidad de establecer pronósticos de supervivencia para las categorías pT en la 7ª edición (195).

La **afectación ganglionar p(N)** en nuestra serie distribuida por categorías según la 7ª edición TNM, presenta una probabilidad de supervivencia específica muy similar para las categorías N0 y N1, y también para las categorías N3a y N3b (Figura 48). Así podemos observar, como la probabilidad de fallecimiento en el primer año es mayor para los pacientes con más de 16 adenopatías afectadas (pN3b), y que a partir del tercer año se hacen más evidentes las diferencias entre pN0-1 y el resto de categorías.

La realización de linfadenectomía radical en 81% de los pacientes de nuestra serie es posible que reduzca las diferencias pronósticas entre pacientes sin afectación linfática (N0) o afectación reducida de 1 a 2 adenopatías (N1). También creemos que la falta de diferencias en pronóstico para las diferentes categorías se justifica por el bajo número de pacientes en nuestra serie (n 130) en comparación con otros estudios como los de Deng et al, Kikuchi et al o Wang et al (42, 195, 196). En estas publicaciones se demuestra una buena capacidad de las categorías pN según la 7ª edición TNM para establecer pronósticos, si bien Kikuchi et al. no observa beneficio en de la linfadenectomías extendidas (D2/D3) en pacientes con más de 16 adenopatías metastásicas ya que el pronóstico de estos pacientes es similar a la enfermedad metastásica.

La **clasificación por estadios** según la 7ª edición TNM se asocia con la supervivencia específica, si bien observamos como en el primer año la supervivencia fue inferior para los estadios avanzados IIIB y IIIC. Al quinto año de seguimiento se establecen diferencias de pronóstico para los estadios I, IIA, IIIB y IIIC, si bien los estadios IIB y IIIA muestran curvas solapadas sin diferencias pronósticas. (Figura 49). El escaso número de pacientes en estos estadios (14 y 25 pacientes respectivamente) puede justificar este dato. Coincidimos con autores como Kikuchi et al. al observar como el estadio IIIC se comporta de igual manera que el estadio IV, mostrando una supervivencia nula a los 5 años de seguimiento (196).

La presencia de **enfermedad residual** microscópica (R1), se asoció a una mayor probabilidad de fallecer por tumor de forma significativa. En nuestra serie la supervivencia específica por cáncer a los 5 años fue de 48,4% en los pacientes sin enfermedad residual (R0) y 27% en los pacientes R1. Estos datos son similares a los comunicados por otros autores como, Nagata et al. en 609 pacientes (65,3 % vs 37,6% en tumores localmente avanzados T2 –T4) (209) o Wang et al en 1565 pacientes (60% vs 13,4%) (210).

En relación con la **localización tumoral**, observamos como los tumores proximales tuvieron peor supervivencia 5 años de seguimiento en relación a tumores distales (35% vs 49,4%); estando en concordancia con publicaciones que refieren peor pronóstico en tumores proximales (73,244).

En cuanto al tipo macroscópico según la **clasificación de Borrmann**, observamos como los tumores de tipo linitis (tipo IV) tuvieron mayor probabilidad de fallecimiento por tumor en el primer año y los de tipo infiltrativo (tipos III y IV) a partir del tercer año de seguimiento. La supervivencia a 5 años para tumores expansivos (tipos I y II) fue de 60%, mientras que para el tipo

ulcerado infiltrativo y linitis fueron de 36% y 19% respectivamente. Estos hallazgos se corresponden con estudios en los que comunican un peor pronóstico para este tipo de tumores (246).

Los tumores de tipo difuso según la clasificación de Laurén, los pobremente diferenciados o indiferenciados y los que presentaron células en “anillo de sello” presentaron mayor probabilidad de fallecimiento por tumor, si bien no alcanzaron significación estadística.

La **infiltración microscópica vascular** se asoció de forma significativa a una peor supervivencia específica por tumor a 5 años (19% vs 51%). De forma similar, autores como Dickens et al. en una serie de 114 pacientes muestra peor supervivencia en tumores con infiltración vascular con una supervivencia a 5 años de 13,9% frente a 55,9% en los casos sin infiltración vascular (254).

En nuestra serie, lo esperable es que el pronóstico en cuanto a supervivencia fuera mejor en los pacientes que recibieron tratamientos complementarios de quimioterapia, sin embargo no observamos una mayor supervivencia específica, posiblemente debido a un bajo tamaño muestral.

2.2.3 COX: ANÁLISIS Y MODELO DE REGRESIÓN

2.2.3.1 Análisis univariante

Las variables T (penetración tumoral), N (número de adenopatías metastásicas), Estadío (TNM 7 ed.), enfermedad residual (R), localización en cardias o tercio superior, la infiltración vascular, la presencia de ganglios metastásicos y el diámetro tumoral se asociaron a mayor riesgo de fallecimiento por causa tumoral con significación estadística (Tabla 93).

En cuanto al **sexo y comorbilidades**, observamos como en nuestra serie los pacientes con HTA, Diabetes no insulín dependiente o hipercolesterolemia tuvieron mayor riesgo de fallecimiento por tumor, aunque sin alcanzar significación estadística. Tanto en series occidentales como orientales no consideraron las comorbilidades como factores de mayor riesgo de fallecimiento (55, 79, 138, 195, 234). Otros factores de comorbilidad como alcohol y tabaco, tampoco han demostrado aumento de fallecimientos por cáncer gástrico, como muestra Wang et al. en ASCO 2012 en un estudio de comorbilidades y supervivencia en 49 pacientes (255). No obstante, las comorbilidades y la edad pueden aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias. Estudios como el de Yu et al. en 1184 pacientes observan como la edad > 65 años y dos comorbilidades asociadas aumentaron el riesgo de complicaciones tras gastrectomía D2 laparoscópica (256). Respecto al sexo, los estudios son contradictorios sin que se haya establecido un mayor riesgo de fallecimiento por tumor (59, 78). Por tanto nuestra serie esta en concordancia con los estudios referentes a estas variables.

Respecto a las **variables operatorias**, observamos como en nuestra serie las complicaciones postoperatorias presentaron mayor riesgo de fallecimiento por tumor aunque sin alcanzar significación estadística. Autores como Siewert et al. consideran que la presencia de dehiscencia anastomótica o complicaciones cardio-pulmonares no alcanzaron valor como factores de riesgo en relación con supervivencia a largo plazo y si tuvieron relación con la mortalidad perioperatoria. No obstante, la presencia de múltiples complicaciones postoperatorias si se demostró como factor de riesgo independiente (HR: 2,1 IC: 1,7 – 2,6, $p < 0,0001$) en relación con supervivencia a largo plazo en pacientes con resección curativa o R0 (55).

El tipo de gastrectomía, la extensión de la linfadenectomía, la realización de linfadenectomía radical o de pancreato-esplenectomía no han alcanzado valor estadístico como factores de riesgo en nuestra serie. Algunos autores como Kim et al. o Wang et al. consideran el tipo de gastrectomía como factor de riesgo en el análisis univariado, si bien, no alcanzó valor como factor independiente en el análisis multivariante (79, 195).

La extensión de la linfadenectomía atendiendo al nivel anatómico (D0 vs D1 Vs D2) es una variable discutida como factor de riesgo en relación con la supervivencia. Actualmente la tendencia es realizar una linfadenectomía D2 en el cáncer gástrico localmente avanzado. Apoyando este planteamiento, Roukos et al. en 1990 refiere como un 5,4 % de pacientes presentaron metástasis en adenopatías de segundo nivel sin afectación del primer nivel (257). Incluso en el cáncer precoz, Baba et al. en 1995 comunica que la tasa de recurrencia fue mayor en pacientes en los que se había realizado una linfadenectomía de primer nivel (258).

En estudios como el de Siewert et al. la linfadenectomía D2 aumentó la supervivencia en estadios II y IIIA (129). Karpeh et al. en su estudio sobre 1038 pacientes, considera la extensión de la linfadenectomía como factor de riesgo en relación con la supervivencia aunque no en el estudio multivariante (259). De Manzoni en un estudio retrospectivo con 162 pacientes, muestra como el tipo de linfadenectomía fue factor independiente ($p=0,003$) con una supervivencia de 68% a 5 años para linfadenectomía D2 frente a 28% en los que recibieron una linfadenectomía D1 (260). Los estudios orientales realizan de rutina linfadenectomías en el segundo nivel ganglionar, con lo que no comparan linfadenectomías menos extensas.

McCullogh et al., realizan en 2005 una revisión sobre linfadenectomía en 2 estudios randomizados (Cuschieri, Bonenkamp), 2 no randomizados y 11 con un solo tipo de linfadenectomía. Concluyen que la linfadenectomía D2 no ofreció mayor supervivencia que la linfadenectomía D1 en los estudios randomizados y no randomizados. No obstante, dado que en estudios posteriores la morbilidad fue menor, y que se observó una tendencia a mejorar la supervivencia, recomiendan la linfadenectomía D2 en estadios II y III o penetración tumoral serosa, justificando la linfadenectomía D1 en tumores precoces, enfermos de riesgo o ausencia de entrenamiento quirúrgico (261).

En nuestra serie, la extensión de la linfadenectomía y la realización de linfadenectomía radical (> 25 adenopatías obtenidas) no presentaron mayor riesgo de fallecimiento por tumor, posiblemente por haberse realizado un 81% de linfadenectomías radicales y por tanto ser una

serie homogénea. Siewert y Roder consideran la linfadenectomía radical factor pronóstico independiente para pacientes con tumores en estadio II con afectación ganglionar pN0-1, mostrando un beneficio en supervivencia a 10 años de 49,2% frente a 19,9%. Dado que este subgrupo de pacientes supone un 17,3 % de su serie y al no tratarse de un estudio randomizado, concluyen que el beneficio de la linfadenectomía radical no puede valorarse globalmente (55, 110). En nuestra serie los pacientes con estadio II suponen el 20%, y por tanto el beneficio de la linfadenectomía radical tampoco consigue alcanzar valores significativos como factor pronóstico.

La **penetración tumoral** a partir de la capa subserosa (pT3) fue en nuestra serie factor de riesgo pronóstico con significación estadística (HR 9,13, IC: 1,22 - 68,0, $p < 0,0001$). El riesgo de metástasis linfáticas puede llegar a 67% con penetración subserosa (pT3) según Nakajima et al. (243), y la presencia de células tumorales en el lavado peritoneal puede variar entre 30% - 66% para esta categoría (263, 264), estando descrito un mayor riesgo de recidiva peritoneal dependiendo de la profundidad tumoral incluso sin afectación serosa (263, 264). Al igual que en nuestra serie, la mayoría de autores consideran también esta variable como factor de riesgo pronóstico de forma significativa (55, 79, 247, 265-271).

La **afectación ganglionar** (pN) es el factor de riesgo en relación con el fallecimiento por tumor más reconocido en la literatura (55, 79, 247, 266, 269, 270, 272). La presencia y el número de ganglios afectados, tiene gran valor pronóstico y es la base de las diferentes clasificaciones de la categoría pN. El porcentaje de ganglios afectados frente al total de ganglios obtenidos o ratio ganglionar, también ha demostrado ser una variable con gran valor pronóstico en linfadenectomías extendidas (55) e incluso en linfadenectomías con menos de 15 adenopatías obtenidas (274). En nuestra serie, observamos un riesgo significativo (HR: 3,84, IC: 1,56 - 9,42, $p < 0,0001$) a partir de la categoría N2 (> 3 adenopatías positivas) al igual que otros autores como Ichikura et al (275). Roder et al. estima un número de 6 adenopatías como punto de corte pronóstico más significativo, aunque tanto este autor como Roviello et al. muestran diferencias en pronóstico para cualquier afectación ganglionar por intervalos (66, 110).

El **estadio tumoral** según la 7ª Edición TNM también fue factor de riesgo de fallecimiento por tumor a partir del estadio IIB (HR: 11,20, IC: 1,34 - 93,06, $p < 0,0001$). El estadio IIB incluye tumores pT4a pN0 pM0, pT3 pN1 pM0 y pT2 pN2 pM0, por lo tanto se trata de tumores con afectación serosa, subserosa o más de 3 adenopatías afectadas, que como hemos referido anteriormente consideramos factores de riesgo significativos. Varios autores han comparado esta clasificación con las previas confirmando su capacidad pronóstica (20, 22, 126). En nuestra serie no incluimos pacientes con estadio IV (M1), si bien la presencia de metástasis a distancia o la citología positiva para células tumorales en lavado peritoneal también se consideran factores pronósticos independientes (113).

La presencia de **enfermedad residual (R1)** frente a una resección curativa (R0) es el factor de riesgo más importante en el que puede influir el cirujano (55). En nuestra serie, la presencia de enfermedad residual microscópica R1 demostró significación estadística como factor de riesgo en relación a fallecimiento por tumor (HR: 2,00 IC: 1,10 - 3,6, $p < 0,022$). Otras series con mayor número de pacientes también han establecido esta variable como factor de riesgo relevante (79,

110, 265, 266). Siewert et al en su serie de 1654 pacientes, identifica la ratio ganglionar y la enfermedad residual (R) como factores independientes principales en relación a supervivencia (55).

Los tumores de localización proximal presentaron en nuestra serie, mayor riesgo de fallecimiento por tumor de forma significativa (HR: 1,65, IC: 1,01 – 2,73, $p < 0,047$). La localización tumoral proximal no esta considerada como factor de riesgo en algunas series (55, 92), aunque otros autores consideran los tumores proximales una entidad clínica de peor pronóstico de forma independiente (79, 234). En nuestra serie la localización proximal también es un factor de riesgo de recidiva en el estudio univariado (HR: 1,7, IC: 1,7 – 2,9, $p < 0,025$), contribuyendo también por este motivo a un peor pronóstico.

Respecto a las **variables anatomopatológicas** observamos un mayor riesgo de fallecimiento por tumor aunque sin alcanzar significación estadística, en pacientes con tumores tipo IV (linitis) según la clasificación de Borrmann, pobremente diferenciados, con presencia de células en “anillo de sello”, infiltración linfática o perineural. Actualmente, la clasificación de Borrmann se considera un factor pronóstico utilizado como criterio de actuación quirúrgica, de manera que los tumores de tipo infiltrativo (tipos III y IV de la clasificación de Borrmann) precisan un margen de resección superior al de los tumores expansivos (Tipo I y II), según la Guía Japonesa para el Tratamiento del Cáncer Gástrico (46).

La **infiltración microscópica vascular** en nuestra serie presentó mayor riesgo de fallecimiento por tumor con significación estadística (HR: 2,09, IC: 1,23 – 3,56, $p < 0,006$). Además esta variable también presenta mayor riesgo de recidiva (HR: 1,78, IC: 1,05 – 3,01, $p < 0,04$). La infiltración vascular es un factor pronóstico referido por varios autores (101, 111, 112, 116). Actualmente es criterio de no radicalidad en la resección submucosa endoscópica para el tratamiento del cáncer gástrico precoz, según la Guía Japonesa para el Tratamiento del Cáncer Gástrico (46).

Respecto a las variables cuantitativas, en nuestra serie identificamos como factor de riesgo el **número de adenopatías metastásicas** (HR: 1,09, IC: 1,06 – 1,11, $p < 0,0001$). La media de adenopatías metastásicas por paciente en nuestra serie fue de 6 (DE 7,24), superando las 3 adenopatías metastásicas de la categoría pN2 (factor de riesgo referido previamente) y por tanto aumentando el riesgo de fallecimiento por tumor.

Si bien el número de adenopatías obtenidas no demuestra significación estadística como factor pronóstico en nuestra serie, la utilización del cociente entre adenopatías metastásicas / adenopatías extirpadas (ratio ganglionar) sí ha demostrado relevancia como factor pronóstico incluso en linfadenectomías reducidas (79, 110, 265, 266, 271). La media de adenopatías metastásicas por paciente en nuestra serie fue de 6 (DE 7,24), y la media de adenopatías extirpadas fue de 26,7 (DE 12,8). Por tanto el ratio ganglionar medio de nuestra serie es de 0,22. Kim et al. establece una supervivencia a 5 años de 49,4% para pacientes con ratio entre 0,1 y 0,3 (79). Siewert et al. identifica un ratio de 0,2 como factor pronóstico independiente en resecciones curativas R0, comunicando una supervivencia de 35 % a 10 años en los pacientes con ratio entre

0,1 y 0,2 (55). En nuestra serie, con una supervivencia específica por tumor a 5 años de 44% y una ratio ganglionar media de 0,22 estamos en concordancia con estos estudios.

Por último también identificamos el **diámetro tumoral** como factor de riesgo de fallecimiento por tumor (HR: 1,14, IC: 1,05 – 1,24, $p < 0,001$). El diámetro tumoral medio en nuestra serie fue de 2,3 cm. (DE: 3,5) en pacientes vivos y 9,3 cm (DE 8,2) en pacientes fallecidos, con un valor medio de 4,45 cm. (DE 2,5). Siewert et al. establecen un tamaño de 8 cm como factor de riesgo. Otros autores como Adachi et al. o Kobayashi et al determinan un punto de corte de 10cm como factor en relación con peor supervivencia (250, 251). Si bien el tamaño medio de nuestra serie no alcanza a los puntos de corte referidos, estudios como el de Kyong et al. demuestran valor pronóstico a partir de 3,5 cm de diámetro tumoral (252). Por tanto, en nuestra serie el papel del diámetro tumoral como factor de riesgo en nuestra serie, está en concordancia con los estudios relacionados.

2.2.3.2 Modelo de regresión

En nuestra serie, consideramos como factores independientes de riesgo de fallecimiento por tumor:

- La categoría pN ($p < 0,0001$)
- la penetración tumoral pT ($p < 0,089$)

En cuanto a la afectación ganglionar, mediante curva ROC determinamos un punto de corte con mejor sensibilidad / especificidad para el pronóstico de fallecimiento por tumor de 3 adenopatías metastásicas. De manera que para un número de adenopatías metastásicas mayor o igual a 3 ,el riesgo de fallecimiento por tumor aumenta en 5,4 veces.

En relación con la penetración tumoral pT, observamos como a partir de un estadio p T3 con afectación subserosa se produce un aumento del riesgo de fallecimiento por tumor de 2,53 veces.

Los factores pronósticos en la literatura son numerosos como muestran Roder et al. en 1996 (110) o Dickens en 2003 (277). Presentamos una revisión en la literatura de factores de riesgo independientes en relación con la mortalidad por causa tumoral (Tabla 124).

Tabla 124. Factores pronósticos independientes. Resultados del Grupo Alemán de Estudio del Cáncer Gástrico y revisión de la literatura

Factores Pronósticos	Referencia bibliográfica
Sexo	(268)
Localización proximal	(79, 234)
Clasificación de Borrmann	(137, 246, 268, 269)
Diámetro tumoral	(110, 137, 266, 269)
Profundidad de invasión tumoral (pT)	(79, 137, 265-271)
Grado histológico	(137, 271)
Invasión linfovascular	(254, 268, 278, 279)
Ploidía en ADN	(268, 280, 281)
Afectación ganglionar (pN)	(110, 137, 266, 269, 270, 272)
Número de ganglios resecaados / ratio ganglionar	(79, 110, 265, 266, 271)
Linfadenectomía	(265, 268, 269, 271, 282)
Metástasis a distancia	(110, 266, 269),
Esplenectomía	(271)
Enfermedad residual (R)	(79, 110, 137, 265)
Complicaciones postoperatorias	(110)

Los factores pronósticos independientes más importantes descritos en la literatura, son la afectación ganglionar (pN), la penetración tumoral y la presencia de metástasis a distancia (pM), en base a los cuales se establece el sistema de estadiaje TNM (87, 273). En series con gran volumen de pacientes también se considera la resección curativa R0 como factor de riesgo fundamental junto con la ratio ganglionar (55, 79).

Otros factores como la extensión de la linfadenectomía, la clasificación de Borrmann, el diámetro tumoral, grado tumoral, sexo, infiltración vascular o ploidía del ADN, también han sido descritos como independientes en diferentes estudios multivariantes, como se muestra en la tabla.

Actualmente otros factores como las micrometástasis ganglionares (283), células tumorales peritoneales libres (179, 284), inestabilidad de microsatélites (285-287), pérdida de genes supresores o multitud de marcadores moleculares (288-292), han sido considerados como factores de valor pronóstico.

Nuestra serie presenta la categoría pN y pT como factores de riesgo independientes de forma similar a series de elevado numero de pacientes (55, 79, 137). Creemos relevante proponer el

número de adenopatías metastásicas de 3 como factor pronóstico, ya que resalta la importancia de realizar una linfadenectomía extensa sobre todo en pacientes con afectación ganglionar limitada (pN 0 – 1). En nuestra opinión, la penetración subserosa (pT3) como factor de riesgo, también enfatiza la necesidad de realizar linfadenectomías extendidas (>D1) en todo tumor localmente avanzado (>pT2) incluso sin afectación macroscópica de la serosa (pT4a).

3. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ÍNDICE DE MARUYAMA (IM) DE ENFERMEDAD NO RESECADA

3.1. Valores del IM en nuestra serie

El Índice de Maruyama (IM) de enfermedad no resecada es una referencia numérica a la probabilidad de persistencia de enfermedad ganglionar metastásica tras una linfadenectomía por cáncer gástrico. Este índice se calcula mediante el programa creado por Keichii Maruyama en 1988, a partir de una base de datos de 3785 pacientes intervenidos por cáncer gástrico con intención curativa en el National Cancer Center de Tokio (178). Todos los pacientes recibieron una linfadenectomía D2 según las normas de la Sociedad Japonesa para el tratamiento del Cáncer Gástrico (44).

El programa Maruyama, mediante las variables edad, sexo, tipo de tumor según la clasificación de Borrmann y de cáncer precoz, penetración tumoral, localización, posición, diámetro del tumor y tipo histológico, establece para cada paciente la probabilidad de afectación metastásica en los grupos ganglionares perigástricos 1 a 16, según la Japanese Research Society Gastric Cancer (JRSGC) y la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) (43, 44).

Posteriormente Hundahl et al en 2002, a partir del ensayo clínico norteamericano INT 0116 (SWOG 9008) en el que se valora el impacto de la quimioradioterapia postoperatoria vs cirugía (171), aplica el programa Maruyama a 553 pacientes estableciendo el concepto de Índice de Maruyama (IM), como la suma de los porcentajes de las estaciones ganglionares 1 a 12 no resecadas (182). Establece este índice como factor pronóstico independiente en relación con la supervivencia, y plantea la utilidad de este como una medida independiente del valor oncológico de la linfadenectomía. Por tanto, podrían plantearse linfadenectomías “a medida” a diferencia de la definición clásica de D1 / D2 (46), de manera que una linfadenectomía D0 ó D1 puede presentar un IM inferior a 5 y ser oncológicamente correcta en algunos casos de tumores favorables, y también limitar linfadenectomías D2 disminuyendo la morbilidad.

Dentro de nuestra serie de 130 pacientes, se observa una mediana para el IM de 10 con un intervalo entre 0 y 200.

Este índice ha sido valorado en dos estudios occidentales. Hundahl et al, en el estudio mencionado previamente, presenta un IM con una mediana de 70 e intervalo entre 0 y 429 (182).

Peteers et al, analiza 648 pacientes del ensayo clínico holandés que compara linfadenectomía D1 vs D2, presentando un IM con una mediana de 26 (183).

Las diferencias en la mediana del IM entre estos estudios y el nuestro pueden atribuirse a diferentes causas, siendo la más importante la extensión de la linfadenectomía. (Tabla 125)

Tabla 125. Mediana del IM, Ausencia de metástasis ganglionares (pN0) y tipo de linfadenectomía en nuestra serie y otras

Serie	IM (mediana)	pN0 (%)	D0(%)	D1 (%)	D2(%)
Hundahl 2002	70	15	54	36	10
Peeters 2005	26	69	0	53	47
Nuestra serie 2012	10	27	8,5	31,5	60

En nuestra serie se llevaron a cabo un 60% de linfadenectomías D2 con la que el IM puede llegar a 0 si se extirpan los 12 grupos ganglionares perigástricos, según las Guías Japonesas para el manejo del Cáncer Gástrico del 2010 (46). El estudio multicéntrico norteamericano randomizó el tratamiento complementario quimioradioterápico, siendo el porcentaje de linfadenectomías D2 solo del 10% (182). El estudio holandés randomizó el tipo de linfadenectomía, llegando a un 47% de D2 (183). El mayor porcentaje de linfadenectomía D2 en nuestra serie, justificaría el menor valor del índice de Maruyama frente a los valores de las series referidas, incluso con un porcentaje de no afectación ganglionar (pN0) en nuestra serie menor que la serie holandesa (27% vs 69%).

A continuación analizamos el valor del IM en relación con diferentes variables, como la localización tumoral, tipo de gastrectomía, tipo de linfadenectomía, penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y estadio tumoral según la 7ª ed TNM. Observamos como el tipo de linfadenectomía, la linfadenectomía radical, la penetración tumoral (pT) y el estadio tumoral se asociaron significativamente al valor del IM.

Respecto al tipo de linfadenectomía, en nuestra serie observamos un IM medio de 6 en las linfadenectomía D2, consecuente con el mayor número de grupos ganglionares extirpados en este procedimiento (Media 33 + 11 DE). El IM en la linfadenectomía D0 fue menor que en la D1 (27 vs 45). Este dato es atribuible a que la linfadenectomía D0 se realizó con mayor frecuencia en tumores pT1 respecto a la D1 y D2 (27,3 % vs 7,3 % vs 11,5%) y también fue más frecuente en la categoría PNO (45,5% vs 22% vs 27%), y por tanto con menor afectación ganglionar e IM también menor.

La penetración tumoral (pT) presenta un mayor IM sobre todo en tumores con afectación serosa (pT4a, pT4b). Dado que la penetración tumoral aumenta la incidencia de metástasis ganglionares

regionales (87), esto justifica un mayor grado de enfermedad ganglionar no resecada sobre todo en los casos pT4a ypT4b tratados mediante linfadenectomía D1. (23 casos / 56,1 % de D1)

La afectación ganglionar (pN) no presenta asociación con el IM en nuestro estudio, ya que este depende de los grupos ganglionares no extirpados y no debe estar condicionado por el número de adenopatías afectadas.

En el estudio de Hundahl, la mediana de IM se asocia a la localización tumoral, tipo de gastrectomía, extensión de la linfadenectomía, penetración tumoral (pT) y estadio según la AJCC 5ª edición. La afectación ganglionar (pN) no mostró asociación estadística con el IM de forma similar a nuestro estudio, si bien consideran que la realización de gastrectomía total esta en relación con un menor IM de forma significativa, (182). En este estudio presentan 150 tumores proximales, en los que realizaron un 71% de gastrectomías proximales con un 67% de linfadenectomías D0, y un 27% de gastrectomías totales con un 54% de linfadenectomías D1. El alto porcentaje de gastrectomías proximales condiciona una menor extensión de la linfadenectomía y por tanto un mayor IM frente a las gastrectomías totales (76 vs 40). No obstante, también presentan un IM superior en gastrectomías distales frente a totales (72 vs 40), lo cual justifica la asociación de la gastrectomía total con un menor IM (182).

Peeters et al. muestran como la mediana del IM se asocia significativamente a la localización tumoral extensa, estadio tumoral, número de adenopatías (pN), penetración tumoral (pT) y extensión de la linfadenectomía. En este estudio no observaron asociación entre el tipo de gastrectomía y el IM, al igual que en nuestra serie. Respecto a la variable p(N), observamos como incluyen la presencia de metástasis a distancia (M1) en la variable pN, presentando un IM de 92. No obstante, no se aprecian diferencias significativas en el valor del IM para las categorías pN1, pN2 y p N3 (35, 40 y 42 respectivamente) (183) con lo que pensamos que esta variable no presentaría una asociación concluyente con el IM, tal y como sucede en el estudio de Hundahl y en nuestra serie.

3.2. Distribución de pacientes relacionando IM con el tipo de linfadenectomía

En nuestra serie con 130 pacientes, observamos como 33 pacientes (25,3%) presentaron un IM de 0, siendo la linfadenectomía D2 la empleada con mayor frecuencia en este grupo (90%). Sin embargo, los enfermos con $IM \geq 6$, recibieron un 47,7 % de linfadenectomías D2 frente a un 42 % de D1 y 10 % de D0.

Este porcentaje elevado de linfadenectomía D2 puede deberse a que la extirpación de los grupos ganglionares 1, 10, 11 y 12 no fue rutinaria. Por tanto, aunque el número de adenopatías pudo llegar a 25 en la mayoría de los casos (criterio de radicalidad), el valor del IM fue más elevado de lo esperado en esta categoría.

Así, podemos considerar que el IM puede ser una medida más fiable de la extensión de la linfadenectomía frente a la extensión referida por cada cirujano.

Hundahl et al., en su estudio con 553 pacientes, muestra como los pacientes con $IM < 5$ recibieron un 54% de linfadenectomía D2 y un 34% de D1; y los pacientes con $IM > 6$ recibieron un 4% de D2 frente a un 36% de D1 y un 60% de D0 (182).

En el estudio Holandes muestran como la mediana del IM en los pacientes que recibieron una linfadenectomía D1 fue de 50, frente a 10 en los que recibieron una D2. Refieren que un $IM < 5$ fue conseguido por menos de un cuarto de los pacientes con D1 y más de un cuarto de los pacientes con D2 (183).

De acuerdo con nuestros datos y los que presenta Hundahl, observamos como la linfadenectomía D2 fue la más frecuente en los pacientes con $IM < 5$, y que la linfadenectomía D1 y D0 se acompañan habitualmente de un $IM \geq 6$. No obstante, podemos plantear la utilidad de una linfadenectomía D1 manteniendo un IM bajo (12,5 % de pacientes con $IM < 5$ recibieron una D0/D1), en pacientes con poca probabilidad de afectación ganglionar de acuerdo a la predicción del programa Maruyama (182). Por ello destaca la precisión del IM para medir oncológicamente una linfadenectomía.

3.3. Cálculo del valor del IM con mejor significado pronóstico (Índice Pronóstico)

Tras definir el concepto de Índice de Maruyama para enfermedad no resecada, Hundahl et al. establecen un punto de corte de 5 con valor pronóstico, en base al planteamiento que un riesgo de 0 - 5% de enfermedad residual ganglionar no debe afectar la supervivencia. Posteriormente mediante el método de partición recursiva confirma el valor de 5 como punto de corte óptimo tanto para supervivencia como para recidiva. Además, establece un segundo punto de corte en 140, con lo que define tres intervalos pronósticos (0-5 / 5 - 140 / > 140), cuyos Hazard Ratios respecto a la categoría 0 -5, fueron 1.6 para la categoría 5-140, y 2.3 para la categoría 140 respectivamente (182).

Para valorar el significado pronóstico del IM, establecemos un punto de corte en nuestra serie mediante curva ROC. Así determinamos el valor óptimo de IM en 5 puntos, con una Sensibilidad de 74,7 (64,8- 83,1), Especificidad de 45,7 (28,8- 63,3) y área bajo la curva de 65% (56 -73).

De forma similar a Hundahl, también establecemos en nuestra serie un valor del IM con mejor capacidad pronóstica de 5. Según este autor, este índice valora toda la linfadenectomía realizada para establecer un pronóstico, y también permitiría realizar linfadenectomías "a medida" incluyendo aquellos grupos ganglionares con un valor proporcionado por el programa Maruyama superior a 5 y siempre que el valor de IM final sea inferior a 5(149). De igual manera Peeters, también muestra como el valor de 5 tiene validez como factor pronóstico independiente en relación con la mortalidad por tumor (182).

3.4. Características de los grupos de pacientes definidos por el Índice Pronóstico

En base al valor de IM de 5 como punto de corte con mejor valor pronóstico, establecemos dos grupos de pacientes (IM < 5 n: 38 pacientes / IM > 5 n: 92 pacientes) y analizamos las características de ambos.

El porcentaje de pacientes con IM < 5 en nuestra serie fue de 29,3 %, mientras que en la serie de Hundahl y Peeters fueron de 11,2 % y 23,7% respectivamente (182, 183), en concordancia con el mayor porcentaje de linfadenectomías D2 en nuestra serie respecto a estas.

De esta manera, observamos como los pacientes con IM < 5 presentaron una media de edad menor que los pacientes con IM \geq 5 de forma significativa (p: 0,03), y un mayor porcentaje de sexo masculino aunque sin alcanzar significación estadística.

La presencia de comorbilidades fue similar en ambos grupos , si bien en los pacientes con IM < 5 observamos mayor incidencia de HTA, ICC, arteriopatía periférica y DMNID; y en los pacientes con IM \geq 5 un mayor porcentaje de cardiopatía isquémica, EPOC, IRC, ACVA, DMNID o hipercolesterolemia, pero sin que estas diferencias alcanzaran la significación estadística.

Respecto a la técnica quirúrgica, en nuestra serie observamos como la realización de linfadenectomías extendidas (D2 ó radicales atendiendo al criterio de Siewert (5)) o resecciones ampliadas con pancreato - esplenectomías, fueron más frecuentes en los pacientes con IM <5 con significación estadística. Tanto Hundahl como Peeters en sus estudios coinciden en que la realización de linfadenectomías D2 tuvo relación con IM más bajo (182, 183). La linfadenectomía radical (>25 adenopatías extirpadas) en nuestra serie alcanzó el 81%, con un 60 % de linfadenectomías D2 y por tanto con un IM menor.

En cuanto al tipo de gastrectomía, en nuestra serie observamos como en el grupo de pacientes con IM <5, la gastrectomía total fue más frecuente aunque sin alcanzar valor significativo. Hundahl también considera el tipo de gastrectomía como factor asociado a menor IM, si bien la mediana de IM en los pacientes tratados mediante gastrectomía total en su serie fue de 40, y en la nuestra fue de 8.

La penetración tumoral (pT) y el estadio según la 7ª ed. TNM presentaron clara asociación con el Índice Pronóstico (p< 0.001). De manera que los pacientes con categorías pT1a, pT1b y pT2 se asociaron con un IM <5, frente a los pacientes con penetración serosa pT4 en la que fue más frecuente el IM \geq 5. En consecuencia los estadios tumorales I y IIA también se asociaron con IM <5, y los estadios IIB en adelante presentaron con mayor frecuencia un IM \geq 5. La categoría pN tampoco presentó en nuestro estudio asociación con el índice pronóstico.

La presencia de enfermedad residual (R) no se asocia en nuestra serie con el Índice Pronóstico, si bien observamos una tendencia en los enfermos con enfermedad residual microscópica (R1) a presentar un mayor porcentaje de IM \geq 5.

Las variables anatomopatológicas que presentaron asociación con el Índice pronóstico fueron la clasificación de Borrmann (p: 0,07) y la infiltración vascular (p: 0,02). Los tipos infiltrativos de la clasificación de Borrmann (tipo III y IV), así como la presencia de invasión vascular microscópica fue más frecuente en los pacientes con $IM \geq 5$.

Respecto a las variables cuantitativas observamos asociación significativa entre el número de adenopatías obtenidas (p: 0,01) y el diámetro tumoral (p: 0,012) con el Índice pronóstico. De manera que en los pacientes con $IM < 5$ la media de adenopatías obtenida fue de 32 (DE 12) y en los pacientes con $IM > 5$ fue de 24,5 (DE 11), en relación también con la media de adenopatías obtenidas en la linfadenectomía D2 frente a la D1 /D0 en nuestra serie (33 vs 20 vs 9).

Los autores Hundahl y Peeters solo aportan en sus estudios las características de los pacientes con $IM < 5$ en cuanto al tipo de linfadenectomía. Por tanto, respecto al resto de variables no es posible comparar nuestros resultados (tabla 103).

3.5. Análisis Univariado y Multivariante de Supervivencia y Recidiva

En el análisis univariado del índice pronóstico en relación a la supervivencia y recidiva, observamos como los pacientes con un $IM < 5$ tuvieron mejor supervivencia (Figura 56 y 57).

No obstante, al ajustar por pT en el estudio multivariante, vemos como la asociación del índice pronóstico con la supervivencia pierde la significación estadística, lo cual pensamos que es atribuible a un bajo tamaño muestral.

Hundahl et al. realiza un estudio multivariante utilizando el índice pronóstico y otras variables (tipo de linfadenectomía, categoría pT y categoría pN), y también observa como el índice pronóstico es un factor de riesgo independiente en relación tanto con supervivencia (HR 1,77, p: 0.005) como en recidiva (HR: 1,9; p<0.002).

En este estudio, el tipo de linfadenectomía no alcanzó asociación con la supervivencia de forma significativa en estudio multivariante, si bien el bajo número de linfadenectomías D2 puede condicionar este resultado. Hundahl considera que el IM es un factor predictivo independiente de supervivencia, en el que no influye la ausencia de adenopatías metastásicas ya que en los pacientes con pN0 la media de IM fue 95 y la mayoría de pacientes con $IM < 5$ no fueron pN0. Estos resultados, aparentemente contradictorios, pueden también atribuirse al bajo porcentaje de linfadenectomías D2, entendidas como la extirpación rutinaria de LN1 – LN12, que hace que pudieran quedar adenopatías positivas sin extirpar y por tanto condicionaría la asociación entre el número de adenopatías positivas y el IM.

Peeters et al, también considera que el $IM < 5$ es un factor predictivo independiente de supervivencia (HR: 1,45, IC: 1.07 – 1.95, p: 0.016) y recidiva (HR 1,72, IC: 1,14-2,60, p: 0.010) frente al nivel de linfadenectomía. En el estudio holandés se randomiza el tipo de linfadenectomía

D1 vs D2 sin apreciar diferencias significativas en cuanto a supervivencia a 5 años (45 % vs 47%) (33). Peeters realiza un estudio multivariante en el que el IM demostró ser un factor independiente en relación con la supervivencia, pero no el tipo de linfadenectomía. Este dato refuerza el valor independiente del IM para evaluar oncológicamente la linfadenectomía, por encima de la extensión de la misma.

Tanto Peeters como Hundahl, observan como para diferentes intervalos del IM se observan diferencias en supervivencia; concluyendo que existe un fenómeno de “dosis –respuesta” que relaciona enfermedad residual ganglionar valorada en estos intervalos y supervivencia. Según estos autores, este efecto refuerza el valor del IM como factor pronóstico (182, 183).

También el IM ha mostrado utilidad para valorar la indicación de terapias complementarias como muestra Dikens et al.

A partir del estudio randomizado Holandés que compara linfadenectomía D1 vs D2 (11), Dikens compara dos grupos de pacientes tratados mediante cirugía radical (linfadenectomía D1 ó D2 randomizada) y cirugía radical + quimiorradioterapia postoperatoria.

Al analizar el valor del IM en los dos grupos, observa como la mediana de IM fue de 74,5 en el grupo de quimiorradioterapia, frente a 25,5 en el grupo de Cirugía. Dado que el porcentaje de linfadenectomías D2 fue superior en el grupo de solo cirugía (24% vs 7,6%), el IM fue menor al encontrado en el grupo de quimiorradioterapia. En ambos grupos, los pacientes con $IM < 5$ presentaron mejor supervivencia a 2 años (82% vs 59%, $p < 0.001$).

La quimiorradioterapia demostró tener relación con menor recidiva (8% vs 22%, HR: 2,85, $p: 0.003$) aunque no influyó en la supervivencia a dos años (68% vs 65%, HR: 1,13, $p: 0.51$). Concluyen que la quimiorradioterapia puede beneficiar a aquellos pacientes con linfadenectomías D1 o con un $IM > 5$ (más frecuentes en el grupo de quimiorradioterapia), igualando la supervivencias en ambos grupos (293).

4. ANALIZAR LA CORRELACIÓN DE LA PREDICCIÓN ENTRE EL PROGRAMA MARUYAMA Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

4.1. Estimación de metástasis ganglionares del Programa Maruyama mediante Curva ROC

La capacidad de predicción de metástasis ganglionares del programa Maruyama ha sido evaluada en varias series occidentales. Al comparar los pacientes de estas series con los pacientes japoneses analizados para diseñar el programa Maruyama, observamos diferencias en cuanto a la localización tumoral, penetración tumoral (pT), afectación ganglionar (pN) y número de adenopatías obtenidas (Tabla 126).

Las diferencias entre la serie japonesa y las occidentales están en relación a un mayor porcentaje de tumores en localización proximal en occidente, así como un mayor porcentaje de tumores precoces en los pacientes japoneses. Esto puede condicionar una afectación ganglionar metastásica mayor y en diferentes localizaciones en las series europeas.

Tabla 126. Características anatomopatológicas en nuestra serie y otras

Variable	NCC Tokio 1968 - 1989	Bollschweiler 1992	Guadagni 2000	Omejc 2004	Nuestra serie 2012
N	4302	222	282	215	130
Localización (%)					
-0 Superior	19,3	43,2	24,1	23,7	31,4
-1 Medio	42,9	31,1	24,1	26,5	20,7
-2 Inferior	37,8	25,7	51,8	49,8	44,6
pT (TNM 6ª ed)					
-4 pT1	40,6	14,9	23,8	9,3	11,5
-5 pT2	16,9	38,7	29,4	39,5	43,8
-6 pT3	28,6	32	36,5	44,7	36,9
-7 pT4	13,9	14,4	10,3	6,5	7,7
pN					
-8 pN0	52,3	30,2	37,6	40,9	26,9
-9 pN+	47,7	69,8	62,4	49,3	65,4
Nº adenopatías extirpadas (media)	30	48	41	29	27

Bollschweiler en la serie alemana de Munich con un 43% de tumores en tercio superior, observa como la afectación metastásica de los grupos 1, 2, 3 fue superior a la reflejada en la serie japonesa del National Cancer Center de Tokio (179). Como se muestra en la siguiente tabla, la serie japonesa con un 37,8 % de tumores en tercio inferior, presentó mayor incidencia de metástasis en las estaciones 4, 5 y 6 (152). Nuestros resultados en cuanto a la afectación metastásica ganglionar, fueron similares a los recogidos en la serie alemana, aunque con una mayor prevalencia de metástasis en las estaciones 5 y 6 dado nuestro mayor porcentaje de tumores distales (44,6%). Nuestro alta prevalencia de afectación metastásica en las estaciones 10, 11 y 12 es menos valorable ya que nuestra frecuencia de disección en estas estaciones no superó el 20% y por tanto no lo podemos considerar comparable (Tabla 127 y 128). Esto refleja que la linfadenectomía en estas localizaciones se realizó cuando había afectación clara intraoperatoria, por la elevada morbi-mortalidad asociada. La indicación de realizar esta parte de la linfadenectomía extendida esta actualmente discutida, existiendo ensayos clínicos para valorar la utilidad de realizar esplenectomía (124) aunque se establezca de manera formal en las guías clínicas japonesas (46).

Por tanto, dada la mayor prevalencia global de metástasis en las series occidentales, es importante destacar la utilidad del programa Maruyama para la estimación preoperatoria de la afectación ganglionar.

Tabla 127. Prevalencia de metástasis en cada estación ganglionar en nuestra serie y otras

	Prevalencia de metástasis (%)		
	NCC Tokio N: 3040	Bollschweiler N: 222	Nuestra serie N: 130
LN1	15,6	35,6	35,6
LN2	6,3	28,8	31,7
LN3	34,9	69,3	56,1
LN4	25,2	18,0	26,2
LN5	5,9	1,8	19,8
LN6	23,0	2,7	24,5
LN7	21,8	22	28,7
LN8	16,4	12,4	19,5
LN9	12,6	12,2	18,8
LN10	5,5	5,4	22,2
LN11	6,8	6,3	100
LN12	4,2	8,9	89

Tabla 128. Frecuencia de disección de cada estación ganglionar en nuestra serie y otras

	Frecuencia de disección (%)		
	NCC Tokio N: 3040	Bollschweiler N: 222	Nuestra serie N: 130
LN1	93,6	94,1	56
LN2	33,8	96,3	48,5
LN3	97,8	98,4	87
LN4	96,9	94,3	93
LN5	91,4	85,2	77
LN6	93,3	84,1	78
LN7	94,0	93,1	56
LN8	88,6	80,4	36
LN9	86,2	79,4	17
LN10	23,7	78,3	7
LN11	43,9	79,4	7
LN12	40,5	75,4	14,6

En nuestra serie de 130 pacientes, se realizaron un 60% de linfadenectomías D2, 31,5 % D1 y 8,5% D0, analizando los grupos ganglionares 1 a 12. Si bien en la linfadenectomía D1 y D2 no se extirparon ó analizaron de rutina las estaciones ganglionares 1,10,11 y 12, dado que no existía un consenso sobre la extensión de la linfadenectomía durante el periodo del estudio, incluso actualmente como muestra el estudio japonés sobre esplenectomía (124).

No obstante, podemos analizar la capacidad de predicción del Programa Maruyama para las estaciones obtenidas (Tabla 103).

Dentro de las estaciones de primer nivel (1 a 6), observamos un área bajo la curva superior a 60%, excepto en el grupo 5 (ganglios suprapilóricos) con un área de 56%. Aunque es una cifra inferior a 60%, y el programa Maruyama no podría predecir con fiabilidad la presencia de metástasis en nuestra serie, este grupo presenta habitualmente una baja incidencia de metástasis como muestran otros autores (294).

En los pacientes que recibieron linfadenectomía D2, observamos como en las estaciones de segundo nivel (7 a 12), el programa Maruyama demostró un buen nivel de predicción con un área bajo la curva ROC superior a 69, si bien estos grupos se analizaron con menor frecuencia (entre un 7 y 56%). Actualmente el grupo 7 esta incluido en la linfadenectomía D1 y por tanto entraría en el primer nivel ganglionar, manteniendo un área de 60% en nuestro estudio.

Guadagni en su estudio sobre 222 pacientes, analiza también la capacidad de predicción de metástasis ganglionares en los 16 grupos ganglionares mediante curvas ROC , mostrando un área bajo la curva ROC de 74,1 % (grupo 15) a 94,4% (grupo 8) (180).

Por tanto, en nuestra serie el programa Maruyama presenta una validez inferior a la de otros autores para predecir metástasis en los grupos ganglionares del primer y segundo nivel, atribuible al bajo tamaño muestral de nuestra serie comparada con la de otros autores (180,181).

4.2. Puntos de corte con mayor capacidad de predicción

De forma similar a otros autores, planteamos establecer un punto de corte en el porcentaje de afectación metastásica obtenido a través del programa Maruyama, para cada estación ganglionar, que nos permitiera estimar la probabilidad de metástasis ganglionares de forma específica.

Mediante un análisis de curvas ROC, establecemos puntos de corte en cada estación con el mejor par sensibilidad / especificidad en la predicción de metástasis. Damos preferencia a una mayor sensibilidad para predecir metástasis frente a una menor especificidad que no tendría relevancia en la práctica clínica. De esta manera, los puntos de corte óptimos presentaron una sensibilidad situada entre 70 -100% y especificidad entre 26 – 71,4%.

Una elevada sensibilidad permite reducir el porcentaje de falsos negativos y por tanto realizar una linfadenectomía que incluya todas las estaciones afectadas. Si bien, la baja especificidad conlleva un alto porcentaje de falsos positivos y no nos permite predecir con seguridad la afectación metastásica.

Atendiendo a este criterio, en el primer nivel ganglionar (estaciones de 1 a 7) los puntos de corte de predicción metastásica se situaron entre 4% y 22%, y para el segundo nivel ganglionar (estaciones 8 a 12) los mejores puntos de corte entre 12% y 18%.

En la práctica, este planteamiento podría servir para validar la utilidad de la linfadenectomía en cada estación ganglionar, indicando la resección de las estaciones que tuvieran un valor que proporciona programa Maruyama por encima del punto de corte establecido, asumiendo un alto porcentaje de falsos positivos.

Guadagni et al. establecen un punto de corte óptimo de 18% común para las 16 estaciones ganglionares (N1, N2, N3), con una sensibilidad / especificidad mínimas de 74% / 70%. Tomando como referencia este punto de corte de 18%, presentan una tasa de falsos negativos media de 15% por estación ganglionar y un Valor predictivo negativo de 80%, entendiéndose que con este punto de corte la predicción de no tener afectación ganglionar tiene un 80% de probabilidad de ser correcta (180).

En nuestra serie encontramos mayor variabilidad que Guadagni en los puntos de corte de cada estación, posiblemente debido al escaso tamaño muestral global y de algunas estaciones (1, 10, 11 ó 12).

Establecer valores pronósticos para cada estación ganglionar puede ser útil para validar o plantear una linfadenectomía en cada serie. Sin embargo, no hay estudios que comparen el planteamiento que sugiere Guadagni frente al de Hundahl o Peeters. En todo caso, creemos que es más seguro plantear la resección de las estaciones ganglionares con baja probabilidad de metástasis ($IM < 5$) siguiendo el planteamiento de Hundahl, y así reducir la posibilidad de no reseccionar adenopatías afectadas.

4.3. Valores predictivos del Programa Maruyama en cada estación ganglionar

La valoración del programa Maruyama en cuanto a su capacidad de predicción de metástasis ganglionares en una serie, viene definido principalmente por la tasa de falsos negativos y el valor predictivo negativo.

En nuestra serie observamos un 17% de pacientes (n: 16) en los que el Programa Maruyama realizó una predicción de ausencia de metástasis errónea en alguna estación (Falsos Negativos), siendo este un valor algo superior al comunicado por otros autores (179, 180, 181) (Tabla 129).

Tabla 129. Falsos negativos y VPN del Programa Maruyama en nuestra serie y otras

	n	Tasa de Falsos negativos (n / %)	VPN (%)
Maruyama 1990	774	14 / 1,4	-
Bollschweiler 1992	222	4 / 2,6	82,6
Guadagni 2000	282	21 / 11,9	+80
Omejic 2004	215	7 / 3	94
Nuestra serie 2012	130	16 / 17	87

Guadagni refiere 21 pacientes falsos negativos para un punto de corte del programa Maruyama de 0%. Resalta la importancia en 6 enfermos en los que la linfadenectomía fue insuficiente, siguiendo la predicción del programa Maruyama para las estaciones 10, 11, 12 y 16. No obstante las estaciones que presentaron mayor número de falsos negativos fueron las del primer nivel 4, 5 y 7 (180).

Bollschweiler presenta solo 4 pacientes en los que la predicción fue errónea (Falso Negativo) en las estaciones 2 y 4. (136) Omejic refiere una menor exactitud en la predicción para tumores de tercio proximal, considerando una predicción errónea cuando aparecen metástasis en niveles ganglionares en los que el programa predice ausencia de metástasis (179).

Las localizaciones que presentaron un mayor porcentaje de falsos negativos fueron la estación 5 ó suprapilórica y la estación 2 ó paracardial izquierda (6,3% y 6,9% respectivamente). Es por tanto en estas localizaciones donde el programa falla en su predicción de ausencia de metástasis y por tanto en la linfadenectomía sugerida. No obstante en estas estaciones es menos frecuente la prevalencia de metástasis ganglionares, como muestra Maruyama en su serie de 1931 pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado (294). Además estos grupos ganglionares se extirpan de forma rutinaria en la linfadenectomía estándar (la estación 2 en caso de gastrectomía total), con lo que esta predicción no tiene porqué modificar la actitud quirúrgica.

También presentaron una tasa de falsos negativos moderada las estaciones 1 ó paracardial derecha y 8 ó arteria hepática (4,1 y 4,2% respectivamente), lo que hace recomendable incluir estos grupos ganglionares en la linfadenectomía rutinaria junto con las estaciones 2 y 5 citadas anteriormente.

Por otro lado, el bajo porcentaje de falsos negativos en las estaciones 10 (hilio esplénico), 11 (arteria esplénica) y 12 (ligamento hepatoduodenal) plantea la posibilidad de no incluirlos en la linfadenectomía cuando la predicción del Programa Maruyama sea negativa para metástasis. Dado el bajo número de estaciones analizadas en estas localizaciones, no podemos recomendar este planteamiento con suficiente consistencia.

La elevada sensibilidad mostrada por el programa en nuestra serie (91%) y la baja prevalencia de metástasis en ambos niveles ganglionares (32% y 24%), hace que aumenten los falsos positivos y disminuya el Valor predictivo positivo. De esta manera, en nuestra serie podemos darle al programa Maruyama poco valor para predecir la presencia de metástasis en ambos niveles ganglionares (VPP 37% y 21,8%).

En la práctica clínica, es más relevante la posibilidad de predecir afectación metastásica y por tanto limitar la linfadenectomía. En nuestra serie se muestra como el programa Maruyama presentó un importante valor para predecir la ausencia de metástasis ganglionares en ambos niveles (VPN 85,9% y 89,1%). Estos resultados son similares a los presentados en otras series, como también se observa en la tabla 129.

La exactitud en la predicción en nuestra serie fue menor que la presentada por otros autores, (179, 180) (Tabla 130).

Tabla 130. Exactitud en la predicción de metástasis por niveles ganglionares en nuestra serie y otras

	Nivel I (%)	Nivel II (%)	Nivel III (%)
Bollschweiler	82	89	96
Guadagni	83,4	81,6	72,4

Estos datos pueden ser atribuibles al alto porcentaje de falsos positivos en nuestra serie (95% de todos los resultados erróneos) debido a la baja prevalencia de enfermedad metastásica. También puede influir un posible error de disección de los grupos ganglionares en el que se hayan analizado conjuntamente dos ó más estaciones. Esto podría aumentar el número de metástasis en las estaciones analizadas erróneamente, aumentar el porcentaje de falsos negativos y por tanto disminuir la exactitud de la predicción.

En nuestra serie, el programa Maruyama no demostró una buena exactitud en la predicción de metástasis. Por tanto no podemos considerar que sea válido para definir con exactitud las estaciones ganglionares con probabilidad de estar afectadas y definir preoperatoriamente la linfadenectomía.

Sí podemos valorar una buena capacidad para definir la ausencia de metástasis dado el alto valor predictivo negativo, en ambos niveles ganglionares. Así, podemos tener en cuenta la posibilidad de limitar las linfadenectomías evitando la resección de las estaciones 10, 11 y 12 cuando la predicción del programa sea negativa para metástasis, dada la baja tasa de falsos negativos y el alto valor predictivo negativo demostrado en nuestra serie.

Si bien las Guías Japonesas incluyen estas estaciones dentro de la linfadenectomía D2, la supervivencia para los pacientes con afectación metastásica en estas localizaciones es reducida, según Sasako (49) Por tanto parece sensato limitar esta parte de la linfadenectomía que además conlleva mayor morbilidad como muestran los estudios clásicos que comparan D1 vs D2 (145, 146).

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En respuesta a los objetivos expuestos, las conclusiones de la presente tesis se estructuran en tres apartados y son los siguientes:

1.- Probabilidad de supervivencia y recidiva y principales factores asociados

1. La presencia de recidiva tumoral en nuestra serie fue detectada en un 50% de los casos tras una mediana de 9 años de seguimiento, siendo la localización más frecuente a nivel loco-regional.
2. La recidiva loco-regional se asoció al tamaño tumoral y a tumores pobremente diferenciados, mientras que la recidiva a distancia se asoció a la infiltración linfovascular.
3. La supervivencia global y la supervivencia específica por tumor a 5 años fueron del 36% y 44% respectivamente, con una mediana de seguimiento de 5,6 años.
4. Los factores que aumentaron el riesgo de recidiva y fallecimiento por causa tumoral, fueron la penetración tumoral subserosa (pT3) y la afectación metastásica a partir de tres adenopatías (pN2).

2.- Implicación pronóstica del índice de Maruyama de enfermedad no reseca

1. El valor medio del Índice de Maruyama para enfermedad no reseca en nuestra serie fue inferior al presentado por otros autores debido a un mayor porcentaje de linfadenectomías D2.
2. Definimos un valor del IM con mejor significado pronóstico en 5 puntos, coincidiendo con el planteado inicialmente por Hundahl et al.
3. En nuestra serie la linfadenectomía D2 fue la más frecuente en los pacientes con IM <5, y la linfadenectomía D1 y D0 presentaron con mayor frecuencia un IM \geq 6.
4. Podemos plantear la utilidad de una linfadenectomía reducida en algunos tumores localmente avanzados con poca probabilidad de afectación ganglionar según el programa Maruyama.
5. En el análisis univariado los pacientes con un IM <5 se asociaron a una mejor supervivencia y menos recidiva. En el multivariante, vemos como la asociación del índice pronóstico con la supervivencia pierde la significación estadística al ajustar por pT.

6. Podemos considerar el índice pronóstico de 5 como un instrumento útil para valorar la radicalidad de la linfadenectomía en adenocarcinoma gástrico, planteándolo de forma preoperatoria o como revisión de resultados. Dado que actualmente la linfadenectomía estándar incluye las 12 estaciones ganglionares, la utilidad de este índice es planteable cuando se realiza una linfadenectomía inferior a D2 ó no sea recomendable en pacientes de alto riesgo.

3.- Correlación de la predicción de metástasis ganglionares entre el programa Maruyama y la anatomía patológica

1. En nuestra serie el programa Maruyama presentó una validez moderada para predecir metástasis en los grupos ganglionares del primer y segundo nivel.
2. En nuestra serie, los puntos de corte óptimos para predecir la afectación metastásica en cada estación según el programa Maruyama presentaron valores variables.
3. El programa Maruyama no presenta una buena capacidad para predecir metástasis ganglionares en nuestra serie, dada la alta sensibilidad para detectar metástasis y baja prevalencia de metástasis ganglionares en cada estación que condicionaron una elevada tasa de falsos positivos y bajo valor predictivo positivo.
4. Podemos valorar una buena capacidad para definir la ausencia de metástasis dado el alto valor predictivo negativo, en ambos niveles ganglionares. Así, podemos tener en cuenta la posibilidad de limitar las linfadenectomías evitando la resección de las estaciones 10, 11 y 12 cuando la predicción del programa sea negativa para metástasis, dada la baja tasa de falsos negativos, el alto valor predictivo negativo y la baja probabilidad de supervivencia demostrada en la literatura cuando aparecen metástasis en estas estaciones.

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(3):354-62.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
4. Parkin DM. International variation. *Oncogene*. 2004;23(38):6329-40.
5. Ferlay J. P. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Press; 2004. IARC Cancer Base No. 5, Version 2.0
6. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer*. 2006;118(9):2315-21.
7. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18(3):581-92.
8. Gore RM. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am*. 1997;35(2):295-310.
9. Parkin Dm, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. IARC scientific publication Lyon, France. 1997; Vol III:822-3.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. *CA Cancer J Clin* 2009 Jul-Aug;59(4): 225-49. doi: 10.3322/caac.20006. Epub 2009 May 27
11. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut*. 2002;50(3):368-72.
12. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *BrJSurg*. 1990;62(3):440-3.
13. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(4):633-49.
14. Liu Y, Kaneko S, Sobue T. Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location, from 1975 to 1989 in Japan. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):808-15.
15. Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, Chow WH, Risch HA, Gammon MD, et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *International journal of cancer* *Journal international du cancer*. 2001;93(1):148-52.

16. Chen J, Rocken C, Malfertheiner P, Ebert MP. Recent advances in molecular diagnosis and therapy of gastric cancer. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2004;22(4):380-5.
17. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res*. 1998;58(18):4086-9.
18. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *Jama*. 2007;297(21):2360-72.
19. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1348-53.
20. You WC, Blot WJ, Li JY, Chang YS, Jin ML, Kneller R, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res*. 1993;53(6):1317-21.
21. Lobry C, Aparicio T, Vallot T. Premalignant gastric lesions (except lymphomas). *La Revue du praticien*. 2008;58(13):1445-9.
22. Noffsinger A. Gastric cancer: pathology. In: Kelsen, editor. *Gastrointestinal oncology: principles and practice*: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 355-69.
23. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, Johnston D. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut*. 1990;31(9):977-83.
24. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2010;14(4):302-8.
25. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1995;4(2):85-92.
26. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Seminars in oncology*. 2004;31(4):450-64.
27. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2008;11(1):23-32.
28. Lochhead P, El-Omar EM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Best practice & researchClinical gastroenterology*. 2007;21(2):281-97.
29. Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1996;5(6):477-81.

30. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol.* 2004;203(2):681-7.
31. Borrmann R. Geschwulste des Magens and Duodenums. In: Henke F L, editor. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie and Histologie.* Berlin:Springer-Verlag; 1926. p. 865.
32. World Health O. Tumours of the stomach. In: Hamilton S, editor. *World Health Organization classification of tumours Tumours of the digestive system.* Lyon: IARC Press; 2000. p. 37-68.
33. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica.* 1965;64:31-49.
34. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer.* 1977;39(6):2475-85.
35. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut.* 1992;33(5):606-12.
36. Broder AC. The grading of carcinoma. *Minn Med.* 1925;8:726-30.
37. Correa P. The epidemiology of gastric cancer. *World journal of surgery.* 1991;15(2):228-34.
38. Cady B, Ramsden DA, Stein A, Haggitt RC. Gastric cancer. Contemporary aspects. *American Journal of Surgery.* 1977;133(4):423-9.
39. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;83(10):2049-53.
40. Murakami T. Early cancer of the stomach. *World journal of surgery.* 1979;3(6):685-92.
41. Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L. *TNM Classification of Malignant Tumours - 7th edition Outline of changes between 6th and 7th editions.* International Union Against Cancer UICC. New York: Wiley ; 2009.
42. Deng J, Liang H, Sun D, Wang D, Pan Y. Suitability of 7th UICC N stage for predicting the overall survival of gastric cancer patients after curative resection in China. *Annals of surgical oncology.* 2010;17(5):1259-66.
43. Japanese Gastric Cancer A. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition.* Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 1998;1(1):10-24.
44. *Japanese Classification for Gastric cancer. 1st English Edition.* Tokio: Kanehara; 1995.

45. Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma--2nd English edition--response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2001;4(1):1-8.
46. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2011;14(2):113-23.
47. Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2011;14(2):101-12.
48. Clark CJ, Thirlby RC, Picozzi V, Jr., Schembre DB, Cummings FP, Lin E. Current problems in surgery: gastric cancer. *Current problems in surgery*. 2006;43(8-9):566-670.
49. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *The British journal of surgery*. 1995;82(3):346-51.
50. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2107-16.
51. Catalano V, Labianca R, Beretta G. Gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 71, Issue 2, August 2009, Pages 127-164
52. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2006;26(1):143-56.
53. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, Rausei S, Picciocchi A. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(6):965-74.
54. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(5):347-53.
55. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of Surgery*. 1998;228(4):449-61.
56. Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2008;11(3):134-48.
57. Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K, Masuda Y, Aoki S, Kato M, et al. Risk factors for lymph node metastasis from gastric cancers with submucosal invasion. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1597-604.

58. Lee SE, Lee JH, Ryu KW, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. Sentinel node mapping and skip metastases in patients with early gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(3):603-8.
59. Deng J, Liang H, Sun D, Zhang R, Zhan H, Wang X. Prognosis of gastric cancer patients with node-negative metastasis following curative resection: outcomes of the survival and recurrence. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2008;22(10):835-9.
60. Maehara Y, Tomoda M, Tomisaki S, Ohmori M, Baba H, Akazawa K, et al. Surgical treatment and outcome for node-negative gastric cancer. *Surgery*. 1997;121(6):633-9.
61. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M, et al. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *International surgery*. 2000;85(4):286-90.
62. Kim DY, Joo JK, Seo KW, Park YK, Ryu SY, Kim HR, et al. T4 gastric carcinoma: the benefit of non-curative resection. *ANZ Journal of Surgery*. 2006;76(6):453-7.
63. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Ohro S, et al. Recurrence in early gastric cancer--presence of micrometastasis in lymph node of node negative early gastric cancer patient with recurrence. *Hepato-gastroenterology*. 2007;54(74):620-4.
64. Wu CW, Hsieh MC, Lo SS, Tsay SH, Lui WY, P'Eng FK. Relation of number of positive lymph nodes to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. *Gut*. 1996;38(4):525-7.
65. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(10):1894-900.
66. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, et al. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *Journal of surgical oncology*. 2006;94(4):275-80; discussion 4.
67. Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. *German Gastric Cancer Study Group. Cancer*. 1998;82(4):621-31.
68. Gunji Y, Suzuki T, Hori S, Hayashi H, Matsubara H, Shimada H, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer. *Digestive surgery*. 2003;20(2):148-53.
69. Huang B, Zheng X, Wang Z, Wang M, Dong Y, Zhao B, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes: is UICC/TNM node classification perfectly suitable for early gastric cancer? *Annals of surgical oncology*. 2009;16(1):61-7.
70. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, et al. Prognostic indicators in node-negative advanced gastric cancer patients. *Journal of surgical oncology*. 2010;101(7):622-5.

71. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T, Shiromizu A, Yamaguchi K, Kitano S. Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Annals of surgical oncology*. 2000;7(7):503-7.
72. Kim TH, Han SU, Cho YK, Kim MW. Perigastric lymph node status can be a simple prognostic parameter in patients with gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47(35):1475-8.
73. Pinto-De-Sousa J, David L, Seixas M, Pimenta A. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinomas from the cardia, fundus/body and antrum. *Digestive surgery*. 2001;18(2):102-10.
74. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, Emi Y, Baba H, Akazawa K, et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery*. 2002;131(1 Suppl):S85-91.
75. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Annals of Surgery*. 2003;237(6):828-35; discussion 35-7.
76. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Kitano S, Sugimachi K. Prognostic factors of node-negative gastric carcinoma: univariate and multivariate analyses. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;184(4):373-7.
77. Takeda J, Tanaka T, Koufujii K, Kodama I, Tsuji Y, Kakegawa T. Gastric cancer surgery in patients aged at least 80 years old. *Hepato-gastroenterology*. 1994;41(6):516-20.
78. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The lancet oncology*. 2010;11(5):439-49.
79. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 1998;1(2):125-33.
80. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery*. 1998;123(2):127-30.
81. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Annals of Surgery*. 1989;209(2):162-6.
82. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Annals of Surgery*. 1999;230(2):170-8.
83. Ikeda Y, Saku M, Kishihara F, Maehara Y. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2005;92(2):235-9.

84. Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, Miceli R, Beretta E, Ferrario E, et al. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2006;93(2):205-9.
85. Group G, Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *European journal of cancer* 2013;49(7):1565-77.
86. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3647-50.
87. Novotny AR, Schuhmacher C, Busch R, Kattan MW, Brennan MF, Siewert JR. Predicting individual survival after gastric cancer resection: validation of a U.S.-derived nomogram at a single high-volume center in Europe. *Annals of Surgery*. 2006;243(1):74-81.
88. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric cancer*. 2002;5(1):1-5.
89. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Journal of gastroenterology*. 2006;41(10):929-42.
90. Shimazu T, Tsuji I, Inoue M, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, et al. Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Japanese journal of clinical oncology*. 2008;38(1):8-25.
91. Tanaka M, Ono H, Hasuike N, Takizawa K. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Digestion*. 2008;77 Suppl 1:23-8.
92. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surgical laparoscopy & endoscopy*. 1994;4(2):146-8.
93. Shehzad K, Mohiuddin K, Nizami S, Sharma H, Khan IM, Memon B, et al. Current status of minimal access surgery for gastric cancer. *Surgical oncology*. 2007;16(2):85-98.
94. Shiraishi N, Yasuda K, Kitano S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2006;9(3):167-76.
95. Katai H, Sasako M, Fukuda H, Nakamura K, Hiki N, Saka M, et al. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer*. 2010;13(4):238-44.
96. Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Kim W, Lee HJ, et al. Prospective randomized controlled trial (phase III) to comparing laparoscopic distal gastrectomy with open distal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (KLASS 01). *J Korean Surg Soc*. 2013;84(2):123-30.

97. Kodera Y, Fujiwara M, Ohashi N, Nakayama G, Koike M, Morita S, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: a collective review with meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;211(5):677-86.
98. Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Annals of Surgery*. 2012;255(3):446-56.
99. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery*. 2002;131(1 Suppl):S306-11.
100. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Annals of Surgery*. 2008;248(5):721-7.
101. Lee SI, Choi YS, Park DJ, Kim HH, Yang HK, Kim MC. Comparative study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(6):874-80.
102. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Annals of Surgery*. 2005;241(2):232-7.
103. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Kishida S, Ogata A, Fujiwara Y, et al. Laparoscopic gastrectomy with regional lymph node dissection for upper gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2007;94(2):204-7.
104. Bozzetti F. Principles of surgical radicality in the treatment of gastric cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2001;10(4):833-54, ix.
105. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, gastric cancer, v.2. 2010.
106. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer including cancer in the 5 cm proximal of the stomach.. Version 2.2012. 2012.
107. Biondi A, Persiani R, Cananzi F, Zoccali M, Vigorita V, Tufo A, et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: room for improvement. *World journal of gastroenterology* .: 2010;16(27):3358-70.
108. Jeong O, Choi WY, Park YK. Appropriate selection of patients for combined organ resection in cases of gastric carcinoma invading adjacent organs. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(2):115-20.
109. Kim SY, Hwang YS, Sohn TS, Oh SJ, Choi MG, Noh JH, et al. The predictors and clinical impact of positive resection margins on frozen section in gastric cancer surgery. *Journal of gastric cancer*. 2012;12(2):113-9.

110. Roder JD, Bottcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cáncer*. 1993;72(7):2089-97.
111. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Seminars in surgical oncology*. 1994;10(1):12-20.
112. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Seminars in oncology*. 1996;23(3):360-8.
113. Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1990;16(4):404-9.
114. Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, Soreide O. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Annals of Surgery*. 1988;207(1):7-13.
115. Heberer G, Teichmann RK, Kramling HJ, Gunther B. Results of gastric resection for carcinoma of the stomach: the European experience. *World journal of surgery*. 1988;12(3):374-81.
116. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cáncer*. 2000;88(4):921-32.
117. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *The British journal of surgery*. 1998;85(11):1457-9.
118. von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World journal of gastroenterology* : 2006;12(41):6608-13.
119. Rudiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Annals of Surgery*. 2000;232(3):353-61.
120. Stein HJ, Feith M, von Rahden BH, Siewert JR. Approach to early Barrett's cancer. *World journal of surgery*. 2003;27(9):1040-6.
121. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Annals of Surgery*. 2007;246(1):1-8.
122. Van de Velde CJ, Sasako M. Surgical treatment of gastric cancer: anatomical borders and dissection of lymph nodes. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*. 1998;87(1):89-98.
123. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2006;93(5):559-63.

124. Sano T, Yamamoto S, Sasako M, Japan Clinical Oncology Group Study LM. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. *Japanese journal of clinical oncology*. 2002;32(9):363-4.
125. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, Earle DB, Fanelli RD. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc*. 2009;23(2):231-41.
126. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *American Journal of Surgery*. 2006;191(1):134-8.
127. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Lin BJ, et al. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(31):3926-30.
128. Kim JP. Current status of surgical treatment of gastric cancer. *Journal of surgical oncology*. 2002;79(2):79-80.
129. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *The British journal of surgery*. 1993;80(8):1015-8.
130. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2069-77.
131. Rodriguez Santiago JM, Sasako M, Osorio J. TNM-7th edition 2009 (UICC/AJCC) and Japanese Classification 2010 in Gastric Cancer. Towards simplicity and standardisation in the management of gastric cancer. *Cirugia espanola*. 2011.
132. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;359(5):453-62.
133. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology*. 2008;13(2):132-7.
134. Wagner PK, Ramaswamy A, Ruschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *The British journal of surgery*. 1991;78(7):825-7.
135. Hartgrink HH, Jansen EPM, van Grieken NCT, van de Velde CJH. Gastric cancer. *The Lancet*. 2009;374(9688):477-90.
136. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World journal of surgery*. 1987;11(4):418-25.

137. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cáncer*. 1992;70(5):1030-7.
138. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cáncer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Annals of Surgery*. 1993;218(5):583-92.
139. Soga J, Kobayashi K, Saito J, Fujimaki M, Muto T. The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cáncer. *World journal of surgery*. 1979;3(6):701-8.
140. Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Kampschoer GH, Hermans J, Hermanek P, Bemelmans M, et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cáncer patients. *World journal of surgery*. 1993;17(3):410-4; discussion 5.
141. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher K, Roder JD, Muller J, et al. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cáncer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *The British journal of surgery*. 1996;83(8):1144-7.
142. Smith JW, Shiu MH, Kelsey L, Brennan MF. Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960)*. 1991;126(12):1469-73.
143. Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, Dixon MF, Lansdown MR, McMahon MJ, et al. Gastric cáncer: a curable disease in Britain. *BMJ (Clinical research ed)*. 1993;307(6904):591-6.
144. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cáncer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *The Surgical Cooperative Group. Lancet*. 1996;347(9007):995-9.
145. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cáncer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. British journal of cáncer*. 1999;79(9-10):1522-30.
146. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cáncer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345(8952):745-8.
147. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cáncer. *The New England journal of medicine*. 1999;340(12):908-14.
148. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cáncer: interim analysis of the Italian Gastric Cáncer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(3):303-8.

149. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Italian Gastric Cancer Study G. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2010;97(5):643-9.
150. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *The British journal of surgery*. 1988;75(2):110-2.
151. Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R, Alfieri S, Sgadari A, Crucitti F. Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *The British journal of surgery*. 1993;80(9):1153-6.
152. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001964. DOI: 10.1002/14651858.CD001964.pub2..
153. Coburn NG. Lymph nodes and gastric cancer. *Journal of surgical oncology*. 2009;99(4):199-206.
154. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, et al. Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal-third gastric carcinoma. *World journal of surgery*. 1997;21(6):622-7; discussion 7-8.
155. Kitamura K, Nishida S, Ichikawa D, Taniguchi H, Hagiwara A, Yamaguchi T, et al. No survival benefit from combined pancreaticosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. *The British journal of surgery*. 1999;86(1):119-22.
156. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery*. 2002;131(4):401-7.
157. Okusa T, Nakane Y, Boku T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1990;170(6):488-94.
158. Rodriguez Santiago JM, Munoz E, Marti M, Quintana S, Veloso E, Marco C. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2005;31(1):59-66.
159. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *The New England journal of medicine*. 1985;312(25):1604-8.
160. de Manzoni G, Verlato G, Roviello F, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients. *British journal of cancer*. 2002;87(2):171-4.
161. Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer*. 2006;107(9):2143-51.

162. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Annals of Surgery*. 1994;220(2):176-82.
163. Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN, Lopes Filho Gde J, Matos D. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia*. 2008;23(6):520-30.
164. Yang SH, Zhang YC, Yang KH, Li YP, He XD, Tian JH, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *American Journal of Surgery*. 2009;197(2):246-51.
165. Nakane Y, Okamura S, Masuya Y, Okumura S, Akehira K, Hioki K. Incidence and prognosis of para-aortic lymph node metastasis in gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*. 1998;45(23):1901-6.
166. Takashima S, Kosaka T. Results and controversial issues regarding a para-aortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Surgery today*. 2005;35(6):425-31.
167. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2767-73.
168. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *The New England journal of medicine*. 2007;357(18):1810-20.
169. Wang Z, Chen JQ, Cao YF. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer. *World journal of gastroenterology* : 2010;16(9):1138-49.
170. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, Chen JP, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of gastroenterology* 2002;8(6):1023-8.
171. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *The New England journal of medicine*. 2001;345(10):725-30.
172. Chadha MK, Kuvshinoff BW, Javle MM. Neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2005;19(9):1219-27; discussion 27-8, 31-2.
173. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(1):11-20.

174. Chua YJ, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(10):2687-90.
175. Mezhir JJ, Pillarisetty VG, Shah MA, Coit DG. Randomized clinical trials in gastric cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2010;19(1):81-100.
176. Kampschoer GH, Maruyama K, van de Velde CJ, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K. Computer analysis in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *The British journal of surgery*. 1989;76(9):905-8.
177. Siewert JR, . Gastric cancer. Diagnosis and Treatment. An interactive training program. Windows Version. CD-ROM ed. Berlin Heidelberg: Springer – Verlag; 2000.
178. Kampschoer M, H. Reasonable and effective lymph node dissection guided by computer system. *J Gastroenterol Surg*; 1988. p. 201 - 8.
179. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, et al. Preoperative assessment of lymph node metastases in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *The British journal of surgery*. 1992;79(2):156-60.
180. Guadagni S, de Manzoni G, Catarci M, Valenti M, Amicucci G, De Bernardinis G, et al. Evaluation of the Maruyama computer program accuracy for preoperative estimation of lymph node metastases from gastric cancer. *World journal of surgery*. 2000;24(12):1550-8.
181. Omejc M, Mekicar J. Role of computer analysis in gastric cancer surgery: evaluation of the WinEstimate v. 2.5 computer program. *World J Surg*. 2004;28(1):59-62.
182. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):278-86.
183. Peeters KC, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJ. Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1-D2 trial. *World journal of surgery*. 2005;29(12):1576-84.
184. Hundahl SA. Low maruyama index surgery for gastric cancer. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2006;95(4):243-8.
185. Gore R. Gastrointestinal cancer. *Radiol Clin North Am* 1997;35:295-. 1997;35:295.
186. Encuesta Nacional de Salud 2006. Instituto Nacional de Estadística .En www.ine.es
187. Danese M. Prevalence and incidence of comorbidities associated with gastric cancer. *J Clin Oncol* 32, 2014(suppl 3; abstract 39)2014.
188. Diaz de Liano A, Yarnoz C, Aguilar R, Artieda C, Ortiz H. Rationale for gastrectomy with D2 lymphadenectomy in the treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2008;11(2):96-102.

189. Sah BK, Chen MM, Yan M, Zhu ZG. Reoperation for early postoperative complications after gastric cancer surgery in a Chinese hospital. *World J Gastroenterol.* 2010;16(1):98-103.
190. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut.* 1997;41(2):142-50.
191. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ, ten Kate FJ, Mulder J, Obertop H, et al. Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(3):290-7.
192. Bosman FT, Carneiro F. Gastric carcinoma. Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon:IARC Press 2010.
193. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):251-61.
194. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology.* 2010;17(6):1471-4.
195. Wang W, Sun XW, Li CF, Lv L, Li YF, Chen YB, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: results of a Chinese single-institution study of 1,503 patients. *Annals of surgical oncology.* 2011;18(4):1060-7.
196. Kikuchi S, Futawatari N, Sakuramoto S, Katada N, Yamashita K, Shibata T, et al. Comparison of staging between the old (6th edition) and new (7th edition) TNM classifications in advanced gastric cancer. *Anticancer Research.* 2011;31(6):2361-5.
197. NCC Tokyo 2012 annual report. Gastric Cancer Division Available from: www.ncc.go.jp/en/.
198. Marelli d, Morgagni P. Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers. *Ann Surg* 2012 Mar;255(3):486-91
199. Huang CM, Lin BJ, Lu HS, Zhang XF, Li P, Xie JW. Effect of lymphadenectomy extent on advanced gastric cancer located in the cardia and fundus. *World J Gastroenterol.* 2008;14(26):4216-21.
200. Waddel. Gastric Cancer: ESMO-ESSO- ESTRO Clinical practice Guidelines for, treatment , diagnosis and follow up. *Ann Oncol* 2013. p. 57-63.
201. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7114-24.
202. Tamura S, Takeno A, Miki H. Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:748745.

203. Tanizawa Y, Terashima M. Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence. *Gastric Cancer*. 2010;13(3):137-48.
204. Schmidt B, Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107(3):259-64.
205. Marrelli D, De Stefano A, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Roviello F. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study. *Ann Surg*. 2005;241(2):247-55.
206. Furukawa H, Hiratsuka M, Ishikawa O, Ikeda M, Imamura H, Masutani S, et al. Total gastrectomy with dissection of lymph nodes along the splenic artery: a pancreas-preserving method. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(9):669-73.
207. Hartgrink HH. Should we remove splenic hilus lymph nodes for esophagogastric junction adenocarcinoma? *Gastric Cancer*. 2013;16(4):454-6.
208. Bickenbach KA, Gonen M, Strong V, Brennan MF, Coit DG. Association of positive transection margins with gastric cancer survival and local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2663-8.
209. Nagata T, Ichikawa D, Komatsu S, Inoue K, Shiozaki A, Fujiwara H, et al. Prognostic impact of microscopic positive margin in gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 2011;104(6):592-7.
210. Wang SY, Yeh CN, Lee HL, Liu YY, Chao TC, Hwang TL, et al. Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2738-43.
211. Wang YD, Wu P, Mao JD, Huang H, Zhang F. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(46):6269-73.
212. Gil-Rendo A, Hernandez-Lizoain JL, Martinez-Regueira F, Sierra Martinez A, Rotellar Sastre F, Cervera Delgado M, et al. Risk factors related to operative morbidity in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006;8(5):354-61.
213. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragon-Sanchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(3):210-7.
214. Park DJ, Lee HJ, Kim HH, Yang HK, Lee KU, Choe KJ. Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. *The British journal of surgery*. 2005;92(9):1099-102.
215. McCulloch P, Ward J, Tekkis PP, surgeons Ago, British Oesophago-Gastric Cancer G. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7425):1192-7.
216. Persiani R, Antonacci V, Biondi A, Rausei S, La Greca A, Zoccali M, et al. Determinants of surgical morbidity in gastric cancer treatment. *J Am Coll Surg*. 2008;207(1):13-9.

217. Oh SJ, Choi WB, Song J, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Complications requiring reoperation after gastrectomy for gastric cancer: 17 years experience in a single institute. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(2):239-45.
218. Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Postoperative morbidity and mortality after gastrectomy for gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(41):1517-20.
219. Nanthakumaran S, Fernandes E, Thompson AM, Rapson T, Gilbert FJ, Park KG. Morbidity and mortality rates following gastric cancer surgery and contiguous organ removal, a population based study. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(10):1141-4.
220. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-21.
221. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5210-8.
222. D'Ugo D, Persiani R, Rausei S, Biondi A, Vigorita V, Boccia S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(10):1105-9.
223. Persiani R, D'Ugo D, Rausei S, Sermoneta D, Barone C, Pozzo C, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol.* 2005;89(4):227-36; discussion 37-8.
224. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Jama.* 2010;303(17):1729-37.
225. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004;240(5):808-16.
226. Eom BW, Ryu KW, Lee JH, Choi IJ, Kook MC, Cho SJ, et al. Oncologic effectiveness of regular follow-up to detect recurrence after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(2):358-64.
227. Li F, Zhang R, Liang H, Liu H, Quan J. The pattern and risk factors of recurrence of proximal gastric cancer after curative resection. *J Surg Oncol.* 2013;107(2):130-5.
228. Papachristou DN, Agnanti N, D'Agostino H, Fortner JG. Histologically positive esophageal margin in the surgical treatment of gastric cancer. *Am J Surg.* 1980;139(5):711-3.
229. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000;87(2):236-42.

230. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, et al. Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach. *World J Surg.* 2006;30(10):1864-9.
231. Yokota T, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, Takahashi M, et al. Early and late recurrences after gastrectomy for gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Ups J Med Sci.* 2002;107(1):17-22.
232. Setälä LP, Kosma VM, Marin S, Lipponen PK, Eskelinen MJ, Syrjänen KJ, et al. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. *Br J Cancer.* 1996;74(5):766-72.
233. Ichiyoshi Y, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S, Yakeishi Y, Sugimachi K. Recurrence in early gastric cancer. *Surgery.* 1990;107(5):489-95.
234. Bria E, De Manzoni G, Beghelli S, Tomezzoli A, Barbi S, Di Gregorio C, et al. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Ann Oncol.* 2013;24(3):693-701.
235. Bickenbach K, Strong VE. Comparisons of Gastric Cancer Treatments: East vs. West. *J Gastric Cancer.* 2012;12(2):55-62.
236. Strong VE, Song KY, Park CH, Jacks LM, Gonen M, Shah M, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg.* 2010;251(4):640-6.
237. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4387-93.
238. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, Kitamura M, Kinoshita T, Yamamura Y, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2282-7.
239. Theuer CP, Kurosaki T, Ziogas A, Butler J, Anton-Culver H. Asian patients with gastric carcinoma in the United States exhibit unique clinical features and superior overall and cancer specific survival rates. *Cancer.* 2000;89(9):1883-92.
240. Gill S, Shah A, Le N, Cook EF, Yoshida EM. Asian ethnicity-related differences in gastric cancer presentation and outcome among patients treated at a canadian cancer center. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2070-6.
241. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Sato K, Kawamata M, Kanazawa A, et al. Predictive factors for surgical complications of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc.* 2009;23(9):2085-93.
242. Chern H, Chou J, Donkor C, Shia J, Guillem JG, Nash GM, et al. Effects of obesity in rectal cancer surgery. *J Am Coll Surg.* 2010;211(1):55-60.

243. Nakajima T, Ota K, Ishihara S, Oyama S, Nishi M. [Indication for the lymph node dissection of gastric cancer based on the pattern analysis small of lymphatic spread]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1994;21(11):1751-7.
244. Akagi T, Shiraishi N, Kitano S. Lymph node metastasis of gastric cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2141-59.
245. Cho BC, Jeung HC, Choi HJ, Rha SY, Hyung WJ, Cheong JH, et al. Prognostic impact of resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. *J Surg Oncol*. 2007;95(6):461-8.
246. An JY, Kang TH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(8):1364-9.
247. Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, Takahashi I, Akazawa K, Sugimachi K. Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *Br J Cancer*. 2000;83(8):986-91.
248. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology*. 2003;65(2):95-101.
249. Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, Orita H, Haraguchi M, Korenaga D, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma in the upper one-third of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;173(3):223-6.
250. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 1997;4(2):137-40.
251. Kobayashi O, Tsuburaya A, Yoshikawa T, Osaragi T, Murakami H, Yoshida T, et al. The efficacy of gastrectomy for large gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(1):44-50.
252. Jun KH, Jung H, Baek JM, Chin HM, Park WB. Does tumor size have an impact on gastric cancer? A single institute experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(4):631-5.
253. Lepage C, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Esteve J, Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *Br J Surg*. 2010;97(2):235-9.
254. Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, Andrews S, Lai R, Listgarten J, et al. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques. *Annals of Surgery*. 2006;243(1):64-73.
255. Wang T, Tanganyka B. Comorbidity, characteristics and survival of gastric cancer patients at a VA medical center. *ASCO 2012: J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr e14727)
256. Yu J, Hu J, Huang C, Ying M, Peng X, Wei H, et al. The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscopic gastrointestinal surgery study (CLASS) group. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(10):1144-9.

257. Roukos DH, Hottenrott C, Lorenz M, Koutsogiorgas-Couchell S. A critical evaluation of effectivity of extended lymphadenectomy in patients with carcinoma of the stomach. An analysis of early results and long-term survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990;116(3):307-13.
258. Baba H, Maehara Y, Takeuchi H, Inutsuka S, Okuyama T, Adachi Y, et al. Effect of lymph node dissection on the prognosis in patients with node-negative early gastric cancer. *Surgery.* 1995;117(2):165-9.
259. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg.* 2000;232(3):362-71.
260. Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, Laterza E, Genna M, Cordiano C. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg.* 1996;83(11):1604-7.
261. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *The British journal of surgery.* 2005;92(1):5-13.
262. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg.* 1999;178(3):256-62.
263. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Mochizuki Y, Ohashi N, Yamamura Y, et al. Prognostic significance of intraperitoneal cancer cells in gastric carcinoma: analysis of real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction after 5 years of followup. *Journal of the American College of Surgeons.* 2006;202(2):231-6.
264. Wu CC, Chen JH, Huang KH, Fang WL, Wu CW, Lo SS, et al. Peritoneal recurrence in serosa-negative gastric adenocarcinoma after curative surgery. *Hepatogastroenterology.* 2011;58(109):1119-22.
265. Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H, Geerlings H, Burns E, Pichlmayr R. Lymphadenectomy in gastric carcinoma. A prospective and prognostic study. *Arch Surg.* 1992;127(3):290-4.
266. Bottcher K, Becker K, Busch R, Roder JD, Siewert JR. [Prognostic factors in stomach cancer. Results of a uni- and multivariate analysis]. *Chirurg.* 1992;63(8):656-61.
267. Baba H, Korenaga D, Okamura T, Saito A, Sugimachi K. Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion. Univariate and multivariate analyses. *Arch Surg.* 1989;124(9):1061-4.
268. Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugimachi K. DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Histopathologic differentiation. *Arch Surg.* 1989;124(3):314-8.
269. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(Suppl 133):63-8.

270. Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, Bufalino R, Menotti V, Andreola S, et al. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162(3):229-34.
271. Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvos A, Freedman B, Goodbold J, et al. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. *Arch Surg.* 1987;122(11):1347-51.
272. Msika S, Chastang C, Houry S, Lacaine F, Huguier M. Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: a multivariate analysis. *World J Surg.* 1989;13(1):118-23; discussion 23.
273. Evaluation of the seventh AJCC TNM staging system for gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. Zhang J, Zhou Y, Jiang K, Shen Z, Ye Y, Wang S. *Tumour Biol.* 2014 Sep; 35(9):8525-32. Epub 2014 Apr 3.
274. Alatengbaolide, Lin D, Li Y, Xu H, Chen J, Wang B, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(4):325-30.
275. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D, et al. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer.* 1999;86(4):553-8.
276. Wang J, Dang P, Raut CP, Pandalai PK, Maduekwe UN, Rattner DW, et al. Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer: analysis of 18,043 patients from the SEER database. *Annals of Surgery.* 2012;255(3):478-85.
277. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of Surgery.* 2005;241(1):27-39.
278. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, Hommel G. Incidence and prognostic significance of vascular invasion in 529 gastric-cancer patients. *Int J Cancer.* 1991;49(2):203-7.
279. Noguchi Y. Blood vessel invasion in gastric carcinoma. *Surgery.* 1990;107(2):140-8.
280. Sasaki K, Takahashi M, Hashimoto T, Kawachino K. Flow cytometric DNA measurement of gastric cancers. Clinico-pathological implication of DNA ploidy. *Pathol Res Pract.* 1989;184(6):561-6.
281. Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T, De Aretxabala X, Kamata T, Kosaka T, et al. Correlation of DNA ploidy and proliferative activity in human gastric cancer. *Cancer.* 1988;62(8):1497-502.
282. Akoh JA, Macintyre IM. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg.* 1992;79(4):293-9.

283. Siewert JR, Stein HJ, Bottcher K. Lymphadenectomy in tumors of the upper gastrointestinal tract. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen.* 1996;67(9):877-88.
284. Griniatsos J, Michail O, Dimitriou N, Karavokyros I. Lymph node, peritoneal and bone marrow micrometastases in gastric cancer: Their clinical significance. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(2):16-21.
285. Keller G, Rotter M, Vogelsang H, Bischoff P, Becker KF, Mueller J, et al. Microsatellite instability in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. Relation to clinicopathological data and family history. *Am J Pathol.* 1995;147(3):593-600.
286. Nakashima H, Inoue H, Mori M, Ueo H, Ikeda M, Akiyoshi T. Microsatellite instability in Japanese gastric cancer. *Cancer.* 1995;75(6 Suppl):1503-7.
287. Seruca R, Santos NR, David L, Constanca M, Barroca H, Carneiro F, et al. Sporadic gastric carcinomas with microsatellite instability display a particular clinicopathologic profile. *Int J Cancer.* 1995;64(1):32-6.
288. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, Wenninger A, Vogelsang H, Becker K, et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Res.* 1994;54(11):2900-7.
289. Akama Y, Yasui W, Yokozaki H, Kuniyasu H, Kitahara K, Ishikawa T, et al. Frequent amplification of the cyclin E gene in human gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res.* 1995;86(7):617-21.
290. Okusa Y, Ichikura T, Mochizuki H. Prognostic impact of stromal cell-derived urokinase-type plasminogen activator in gastric carcinoma. *Cancer.* 1999;85(5):1033-8.
291. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Kinoshita T, Sasako M, Saito T, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer.* 1993;72(11):3179-84.
292. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res.* 1991;51(3):1034-8.
293. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2430-6.
294. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Annals of Surgery.* 1989;210(5):596-602.

